

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

This Page Blank (uspto)

4/5/1

DIALOG(R)File 351:DERWENT WPI

(c)1998 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

011615423 **Image available**

WPI Acc No: 98-032551/199803

XRAM Acc No: C98-011037

New N-((alkenyl or alkynyl)-phenylsulphonyl) aminoacid compounds - are matrix metallo-proteinase inhibitors, useful for treating autoimmune, bone and joint diseases, inhibiting cancer metastasis etc.

Patent Assignee: ONO PHARM CO LTD (ONOEY)

Inventor: SUGIURA T; TAKAHASHI K

Number of Countries: 025 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
WO 9745402	A1	19971204	WO 97JP1735	A	19970523	C07C-311/00	199803 B
AU 9727920	A	19980105	AU 9727920	A	19970523	C07C-311/00	199821

Priority Applications (No Type Date): JP 9720879 A 19970121; JP 96151864 A 19960524

Patent Details:

Patent	Kind	Lan	Pg	Filing	Notes	Application	Patent
--------	------	-----	----	--------	-------	-------------	--------

WO 9745402 A1 J 194

Designated States (National): AU CA CN HU KR MX NO US

Designated States (Regional): AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

AU 9727920 A Based on WO 9745402

Abstract (Basic): WO 9745402 A

N-(Phenylsulphonyl)aminoacid compounds of formula (I), and their salts, are new. R1 = H or 1-4C alkyl; R2 = COOR3 or CONHOR4; R3 = H, 1-8C alkyl, phenyl, or 1-4 C substituted alkyl (with phenyl, OCOR15, CONR16R17 substituent); R4 = H, 1-8C alkyl, phenyl, or phenyl (1-4 C)alkyl; E = ethenylene or ethynylene; A = H, 1-8C alkyl, or carbocyclic or heterocyclic ring (both optionally mono- to tri-substituted by 1-15C alkyl, 1-15C alkoxy, halo, NO2, CN, guanidino, amidino, OH, benzyloxy, CF3, NR5R6, COOR8, carbocycle, heterocycle or 1-4C substituted alkyl (with OH, 1-4C alkoxy, NR5R6, COOR8, carbocycle, heterocycle substituent)); R5, R6 = H, 1-4C alkyl or COOR7; R7 = 1-4C alkyl or benzyl; R8 = H, 1-4C alkyl, phenyl or phenyl(1-4C)alkyl; J = bond or 1-8C alkylene; R9, R10 = H, 1-8C alkyl (optionally with a carbon replaced by S, or substituted by COR11, 1-4C alkoxy, OH, benzyloxy, guanidino, NR12R13, or carbocycle or heterocycle (both optionally mono- to tri-substituted by Z), COR11, carbocycle or heterocycle; Z = 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, halo, OH, CF3; R11 = OH, 1-8C alkyl, 1-8C alkoxy, phenoxy, phenyl(1-4C)alkyl or NR18R19; R12, R13 = H, 1-4C alkyl or COOR14; R14 = 1-4C alkyl or benzyl; R15 = 1-4C alkyl; R16, R17 = H or 1-4C alkyl; R18, R19 = H, 1-4C alkyl, phenyl, or mono- or di-phenyl 1-4C alkyl, where phenyl is optionally substituted by 1-3 Z; R20 = H, 1-4C alkyl, 1-8C alkoxycarbonyl, phenyl-(1-4C)-alkoxycarbonyl, or 1-8C alkyl (optionally substituted by 1-4C alkoxy, OH, benzyloxy, NR22R23, COOR21 or carbocycle or heterocycle); or R9+R20 = 5-7 membered mono azaheterocycle. R21 = H, 1-8C alkyl or benzyl; R22, R23 = H or 1-4C alkyl.

USE - (I) are used in pharmaceuticals as matrix metalloprotease inhibitors, for the prevention and treatment of rheumatism, bone resorption diseases, osteoporosis, osteoarthritis, periodontal disease, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, hepatic cirrhosis, corneal injury, cancer cell growth or metastasis, autoimmune diseases (such as Crohn's or Sjogren's disease), disease due to leukocyte extravasation or infiltration, and neovascularisation (claimed).

Dosage is 1-1000 mg/day orally or 1-100 mg/day by other routes.

Dwg.0/0

Title Terms: NEW; N; ALKENYL; ALKYNYL; PHENYLSULPHONYL; AMINOACID; COMPOUND

This Page Blank (uspto)

October 19, 1998

13:14

2

; MATRIX; METALLO; PROTEINASE; INHIBIT; USEFUL; TREAT; AUTO; IMMUNE; BONE
; JOINT; DISEASE; INHIBIT; CANCER; METASTASIS

Derwent Class: B05

International Patent Class (Main): C07C-311/00

International Patent Class (Additional): A61K-031/18; A61K-031/195;

A61K-031/215; A61K-031/40; A61K-031/405; A61K-031/415; A61K-031/44;

A61K-031/535; C07D-207/16; C07D-209/20; C07D-213/40; C07D-213/52;

C07D-233/56; C07D-295/13; C07D-403/12

File Segment: CPI

This Page Blank (uspto)

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

97.2.10
To Watanabe

(51) 国際特許分類6 C07C 311/00, C07D 209/20, 403/12, 207/16, 233/56, 213/52, 213/40, 295/13, A61K 31/405, 31/415, 31/40, 31/195, 31/18, 31/215, 31/44, 31/535	A1	(11) 国際公開番号 WO97/45402 (43) 国際公開日 1997年12月4日(04.12.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01735 (22) 国際出願日 1997年5月23日(23.05.97) (30) 優先権データ 特願平8/151864 1996年5月24日(24.05.96) JP 特願平9/20879 1997年1月21日(21.01.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 高橋寛治(TAKAHASHI, Kanji)(JP/JP) 杉浦恒行(SUGIURA, Tsuneyuki)(JP/JP) 〒618 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 大家邦久、外(OHIE, Kunihisa et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7 階 大家特許事務所 Tokyn, (JP)	(81) 指定国 AU, CA, CN, HU, KR, MX, NO, US. 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: PHENYLSULFONAMIDE DERIVATIVES (54) 発明の名称 フェニルスルホンアミド誘導体 (57) Abstract Phenylsulfonylamide derivatives represented by general formula (I) and salts thereof, (wherein R ¹ is hydrogen or alkyl; R ² is COOR ³ or CONHOR ⁴ ; E is vinylene or ethylene; A is hydrogen, alkyl, carbocycle or heterocycle; J is single bond or alkylene; R ⁹ and R ¹⁰ are each hydrogen, (substituted) alkyl, COR ¹¹ , carbocycle, heterocycle, etc.; and R ²⁰ is hydrogen, (substituted) alkyl, etc.); processes for producing the same; a matrix metalloproteinase inhibitor containing the same; and medicines containing the same and serving as preventives and/or remedies for rheumatism, osteoarthritis, pathologic bone resorption, osteoporosis, periodontosis, interstitial nephritis, arteriosclerosis, pulmonary emphysema, hepatocirrhosis, corneal injury, diseases due to cancer cell metastasis, infiltration and proliferation, autoimmune diseases (such as Crohn's disease and Sjögren's disease), diseases due to leukocyte emigration or infiltration, and neovascularization. <div style="text-align: center; margin-top: 20px;"> $A-J-E-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{20})-\text{C}(\text{R}^9)(\text{R}^{10})-\text{R}^2 \quad (I)$ </div>		

This Page Blank (uspto)

明細書

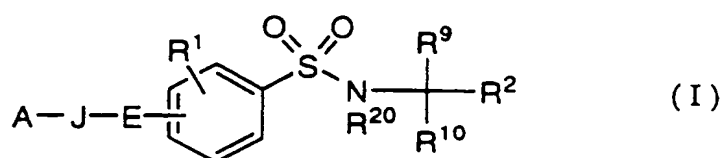
フェニルスルホンアミド誘導体

5

技術分野

本発明はフェニルスルホンアミド誘導体、その製造方法、およびその誘導体を有効成分として含有する薬剤に関する。

さらに詳しくは、一般式 (I)



10

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、それらの非毒性塩、それらの製造方法、およびそれらを含むマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤に関する。

15

背景技術

マトリックスメタロプロテイナーゼ (以下、MMP と略記する。) は活性中心に亜鉛 (以下、Zn²⁺ と略記する。) を有する中性メタロプロテイナーゼであり、生理的状況下においてはコラーゲン、ラミニン、プロテオグリカン、フィブロネクチン、エラスチン、ゼラチン等を分解することにより関節組織、骨組織、結合組織などの成長および組織改築などに作用している。MMP は、現在までに一次構造の異なる 10 種類以上の分子種が同定されている。具体的には、間質性コラゲナーゼ (MMP-1)、白血

20

球コラゲナーゼ (MMP-8)、ゼラチナーゼA (MMP-2)、ゼラチナーゼB (MMP-9)、ストロムライシン1 (MMP-3)、ストロムライシン2 (MMP-10)、マトリライシン (MMP-7) 等が挙げられる。

5 それら各酵素に共通した性質として、

(1) 活性中心に Zn^{2+} を有し、酵素活性にカルシウム (Ca^{2+}) を必要とすること、

(2) 潜在型酵素として分泌され、細胞外で活性化を受けること、

(3) アミノ酸配列に高い相同性を有すること、

10 (4) 生体内に存在する種々の細胞外マトリックス成分分解能をもつこと、

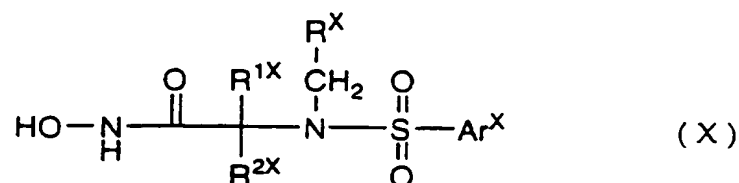
(5) 共通のインヒビターである組織メタロプロテイナーゼインヒビター (TIMP) によって活性が阻害されることなどが知られている。

MMPの阻害剤はMMPの分泌および活性が異常亢進した場合に生じる、種々の疾患の予防および/または治療に有用と考えられる。例えば、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患 (クローン病、シュグレン病等)、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等が挙げられる。

マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有する化合物はいくつか
20 知られている。なかでも、コラーゲンの切断点近傍の基質 (Gly-Ile-Ala-GlyまたはGly-Leu-Ala-Gly) が、コラゲナーゼと高い親和性を有することが知られている。この基質の切断部位に亜鉛親和性基をもつ、化学修飾を行なった基質アナログマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤が、数多く研究されている [Inhibitors of

matrix metalloproteinases (MMP's), Nigel RA Beeley, Phillip RJ Ansell, Andrew JP Docherty ら Curr. Opin. Ther. Patents., 4, 7-16 (1994), Current Drugs Ltd ISSN 0962-2594 参照]。しかし、これらの基質アナログ阻害剤は、ペプチドアナログであるために種々の問題点があることが予想される。このため、これらの阻害剤を非ペプチド化することが望まれており、いくつか報告されている。

例えば、EP 6 0 6 0 4 6 号の明細書には、一般式 (X)

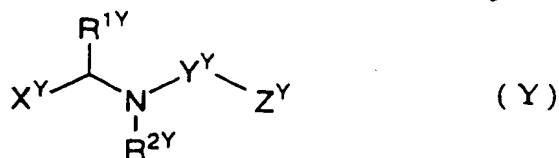


10

(式中、(a) Ar^{x} は炭素環式または複素環式アリール； R^{x} は水素、低級アルキル、炭素環式アリールー低級アルキル等； $\text{R}^{1\text{x}}$ は水素、低級アルキル、炭素環式アリールー低級アルキル等； $\text{R}^{2\text{x}}$ は水素または低級アルキルであるか；あるいは (b) R^{x} および $\text{R}^{1\text{x}}$ はそれらが付加されている鎖と一緒にあって1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、ピペリジン環等を形成； Ar^{x} および $\text{R}^{2\text{x}}$ は (a) で定義した意味を有しているか；あるいは (c) $\text{R}^{1\text{x}}$ および $\text{R}^{2\text{x}}$ はそれらが付加されている炭素原子と一緒にあって、未置換もしくは低級アルキルにより置換されているC 3～7シクロアルカン、オキサーシクロヘキサン、チアシクロヘキサン等；そして Ar^{x} および $\text{R}^{2\text{x}}$ は (a) で定義した意味を有する。) で示されるアリールスルホンアミド誘導体がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

20

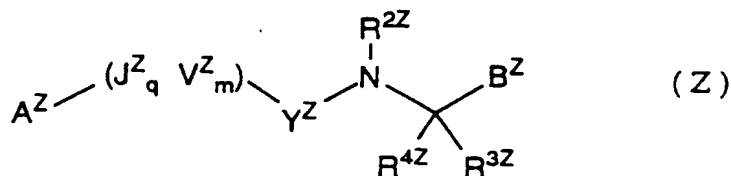
また、WO 9 5 3 5 2 7 6 号の明細書には、一般式 (Y)



(式中、 X^Y は $COOH$ 、 $CONHOH$ 基； R^{1Y} は天然あるいは非天然の α -アミノ酸側鎖； R^{2Y} は $Z^{1Y}Q^YW^Y$ ； Z^{1Y} は水素原子、アリール基等；

- 5 (i) Q^YW^Y が一緒になって単結合、(ii) Q^Y は O 、 S 、 W^Y は $C1 \sim 20$ アルキル基等、(iii) Q^Y は単結合、 W^Y は $C9 \sim 20$ アルキル基等、
 (iv) Q^Y は単結合、 W^Y は $C1 \sim 8$ アルキル基； Y^Y は SO_2 ； Z^Y はアリール基、ヘテロアリール基を表わす。)で示される化合物がマトリックスメ
 タロプロテイナーゼ阻害作用を有していることが開示されている。

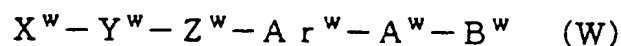
- 10 一方、 $WO9315047$ 号の明細書には、一般式 (Z)



- (式中、 A^Z は a) $-Q^Z-X^Z$ 基 (Q^Z は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^Z-$ 、単結
 15 合、 X^Z は5、6員の芳香族環または複素環)、b) $-CN$ 、 $-NO_2$ 、
 $-N_3$ 、 $-NR^ZR^{1Z}$ 、 $-OR^Z$ 、 $-COR^Z$ 、 $-CO_2R^Z$ 基 (R^Z および R^{1Z} は
 それぞれ独立して、水素原子、 $C1 \sim 18$ アルキル基、 $C2 \sim 18$ アルケ
 ニル基等) 基等； J^Z は二価の $C1 \sim 8$ のアルカンジイル、アルケンジイ
 ルまたはアルキンジイル基； V^Z はフェニレン、フランジイル、チオフェ
 ンジイル、チアゾールジイル等； q および m は0または1； Y^Z は単結合、
 20 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)_2-$ または

- $-P(=O)(OC1\sim6\text{アルキル})-$ 基(ただし、 Y^2 が $-S(=O)_2-$ のとき、 Q^2 は単結合を表わさない。) ; R^{22} は水素原子、 $C1\sim6$ アルキル基、 $C2\sim6$ アルケニル基、 $C2\sim6$ アルキニル基、 $-CO(C1\sim6\text{アルキル})$ 基、 $-CO_2(C1\sim6\text{アルキル})$ 基等 ; R^{32} および R^{42} は
 5 それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C1\sim6$ アルキル基、天然アミノ酸側鎖等 ; B^2 は a) Z^2R^{82} 基(Z^2 は単結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-CH_2O-$ 等、 R^{82} は水素原子、 $C1\sim18$ アルキル基、 $C2\sim18$ アルケニル基、 $C2\sim18$ アルキニル基等)、
 b) $-CH_2NR^{92}R^{102}$ または $-CONR^{92}R^{102}$ 基(R^{92} および R^{102} はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1\sim18$ アルキル基、 $C2\sim18$ アルケニル基、 $C2\sim18$ アルキニル基等)、
 10 c) E^2 基(E^2 は窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1以上含有する5、6員複素環)、
 または d) $-CH_2E^2$ 、 $-C(=O)NHE^2$ または
 $-C(=O)NHCH_2E^2$ を表わす。)で示される化合物が、PAF拮抗
 15 剤として有用であることが開示されている。

また、WO 94 12181号の明細書には、一般式(W) :

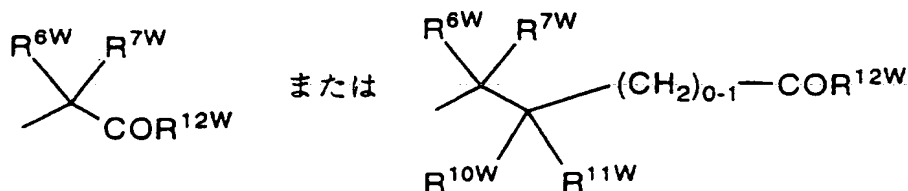


- 20 (式中、 Ar^W は0~4個のN原子を含み、置換基を持たないかまたは R^{5W} で置換された単環式芳香族6員環系 ; X^W は $-NR^{1W}R^{2W}$ 、 $-NR^{1W}-C(=NR^{2W})-R^{1W}$ 、あるいはN、OおよびSから選択された0~4個のヘテロ原子を含み、置換基を持たないかまたは R^{1W} 、 R^{2W} 、 R^{3W} 、もしくは R^{4W} で置換された単環式または多環式の芳香族または非芳香族
 25 4~10員環系 ; R^{1W} 、 R^{2W} 、 R^{3W} および R^{4W} は、水素、 $C1\sim10$ アルキル、 $C3\sim8$ シクロアルキル、アリール $C0\sim8$ アルキル、アミノC

0～8アルキル等から成る群から独立して選択される； Y^W はC 0～8アルキル、C 4～10シクロアルキル、C 0～8アルキル- NR^{3W} -C 0～8アルキル、C 0～8アルキル- $CONR^{3W}$ -C 0～8アルキル等； Z^W および A^W は $(CH_2)_m$ 、 $(CH_2)_mO(CH_2)_n$ 、

- 5 $(CH_2)_mNR^{3W}(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_mCONR^{3W}(CH_2)_n$ 、
 $(CH_2)_mNR^{3W}CO(CH_2)_n$ 、 $(CH_2)_mSO_2NR^{3W}(CH_2)_n$ 、
 $(CH_2)_mC\equiv C(CH_2)_n$ 等から独立して選択され、 m および n は0～6から独立して選択される整数； R^{5W} は水素、C 1～6アルキル、C 0～6アルキルカルボキシC 0～6アルキル等； B^W は

10



- (基中、 R^{6W} 、 R^{7W} 、 R^{8W} 、 R^{9W} 、 R^{10W} 、および R^{11W} は水素、フッ素、ヒドロキシC 1～6アルキル、カルボキシC 0～6アルキル等； R^{12W} は
 15 ヒドロキシ、C 1～8アルキルオキシ、アリアルC 0～6アルキルオキシ等を表わす。)を表わす。)で示される化合物が、フィブリンノーゲンレセプターアンタゴニストとして有用であることが開示されている。

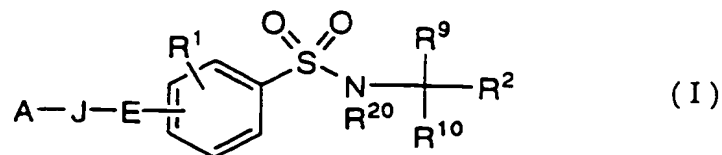
発明の開示

- 20 本発明者らは、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたは／およびコラゲナーゼ等に対して阻害作用を有する化合物を見い出すべく鋭意研究を行なった結果、一般式 (I) で示される新規なフェニルスルホンアミド誘導体が目的を達成することを見出した。

25

本発明は、

1) 一般式 (I)



5

(式中、 R^1 は、水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R^2 は $-\text{COOR}^3$ 基、または $-\text{CONHOR}^4$ 基を表わし、

R^3 は、1) 水素原子、

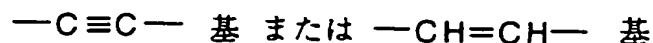
2) C 1～8 アルキル基、

10 3) フェニル基、または

4) フェニル基、 $-\text{OCOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} はC 1～4 アルキル基を表わす。)、および $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

15 R^4 は、水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

Eは、



を表わし、

20 Aは、水素原子、C 1～8 アルキル基、炭素環、または複素環を表わし、前記炭素環または複素環はC 1～15 アルキル基、C 1～15 アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、グアニジノ基、アミジノ基、水酸基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、 NR^5R^6 基 (基中、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基また

- は $-COOR^7$ 基（基中、 R^7 はC 1～4アルキル基またはベンジル基を表わす。）を表わす。）、 $-COOR^8$ 基（基中、 R^8 は水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4アルキル基を表わす。）、炭素環、複素環、並びに水酸基、C 1～4アル
- 5 コキシ基、 NR^5R^6 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、 $-COOR^8$ 基（基中、 R^8 基は前記と同じ意味を表わす。）、炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC 1～4アルキル基から選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、
- Jは、単結合、またはC 1～8アルキレン基を表わし、
- 10 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、
- (1) 水素原子、
 - (2) C 1～8アルキル基（C 1～8のアルキル基中の1個の炭素原子は1個の硫黄原子に置き換わっていてもよい。）、
 - (3) $-COR^{11}$ 基（基中、 R^{11} は水酸基、C 1～8アルキル基、C 1
- 15 ～8アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基で置換されたC 1～4アルコキシ基、または $NR^{18}R^{19}$ 基（基中、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはフェニル基1または2個で置換されたC 1～4アルキル基を表わし、前記フェニル基はC 1～4アルキル基、C 1～4アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およ
- 20 びトリフルオロメチル基から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。）を表わす。）、
- (4) 炭素環、
 - (5) 複素環、
 - (6) 下記(i)～(viii)から選ばれる基で置換されたC 1～8アルキル基、
- 25 (i) $-COR^{11}$ 基（基中、 R^{11} は前記と同じ意味を表わす。）、
- (ii) C 1～4アルコキシ基、
 - (iii) 水酸基、
 - (iv) ベンジルオキシ基、
 - (v) グアニジノ基、

(vi) $-NR^{12}R^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキルまたは $COOR^{14}$ 基 (基中、 R^{14} はC 1～4 アルキル基またはベンジル基を表わす。) を表わす。)、

(vii) 炭素環、

5 (viii) 複素環

(前記炭素環または複素環基は、それぞれC 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およびトリフルオロメチル基から選択される1～3個の基で置換されていてもよい。) を表わし、 R^{20} 基は、

10 水素原子、C 1～4 アルキル基、C 1～8 アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC 1～4 アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、C 1～4 アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基 (基中、 R^{21} は水素原子、C 1～8 アルキル基またはベンジル基を表わす。)、 $-NR^{22}R^{23}$ 基 (基中、 R^{22} および R^{23} は、それらが独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。)、炭素環および複素環から選ば
15 れる基で置換されたC 1～8 アルキル基を表わすか、あるいは R^9 基および R^{20} 基は、それらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒にあって、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環を表わす。) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩、

2) 一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体およびそれら
20 の非毒性塩の製造方法、および

3) 一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩を有効成分として含有する薬剤に関する。

発明の詳細な説明

25 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルコキシ基およびアルキレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。アルケニレン基中の二重結合は、E、ZおよびE Z混合物であるものを含む。また、分枝鎖のアルキル基、アルコキ

シ基およびアルキレン基が存在する場合等の不斉炭素原子の存在により生ずる異性体も含まれる。

- 一般式 (I) 中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{22} 、 R^{23} によって表わされるC 1～4 アルキル基、
 5 R^9 および R^{10} 中の炭素環または複素環の置換基、 R^{18} および R^{19} 中のフェニル基の置換基としてのC 1～4 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

- 一般式 (I) 中、 R^3 、 R^4 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{21} 、Aによって表わされるC 1～8 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。
 10

一般式 (I) 中、Aが表わす炭素環または複素環の置換基としてのC 1～15 アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル基およびこれらの異性体である。

- 一般式 (I) 中、 R^3 によって表わされるフェニル基、 $-OCOR^{15}$ 基および $-CONR^{16}R^{17}$ 基から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、フェニル基、 $-OCOR^{15}$ 基および $-CONR^{16}R^{17}$ 基から選ばれる1個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。
 15

- 一般式 (I) 中、 R^4 、 R^8 によって表わされるフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、1個のフェニル基によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。
 20

一般式 (I) 中、 R^{18} 、 R^{19} によって表わされる1個または2個のフェニル基で置換されたC 1～4 アルキル基とは、1個または2個のフェニル

基によって置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、A が表わす炭素環または複素環の置環基としての水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、 NR^5R^6 基、 $-\text{COOR}^8$ 基、炭素環および
5 複素環から選ばれる基で置換された C 1 ~ 4 アルキル基とは、水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、 NR^5R^6 基、 $-\text{COOR}^8$ 基、炭素環および複素環から選ばれる 1 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、 R^9 、 R^{10} によって表わされる下記 (i) ~ (viii) :

10 (i) $-\text{COR}^{11}$ 基、(ii) C 1 ~ 4 アルコキシ基、(iii) 水酸基、(iv) ベンジルオキシ基、(v) グアニジノ基、(vi) $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 基、(vii) 炭素環基、および (viii) 複素環基、から選ばれる基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基とは、上記 (i) ~ (viii) から選ばれる 1 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体で
15 ある。

一般式 (I) 中、 R^{20} によって表わされる水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-\text{COOR}^{21}$ 基、 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 基、炭素環および複素環から選ばれる基で置換された C 1 ~ 8 アルキル基とは、水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-\text{COOR}^{21}$ 基、
20 $-\text{NR}^{22}\text{R}^{23}$ 基、炭素環および複素環から選ばれる 1 個の基で置換されたメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、 R^9 、 R^{10} によって表わされる 1 個の炭素原子が 1 個の硫黄原子に置き換わっている C 1 ~ 8 アルキル基とは、メチル、エチル、
25 プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびそれらの異性体基中の 1 個の $-\text{CH}_2-$ 基が 1 個の硫黄原子で置き換わっている基を表わす。例えば、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$ 、

が挙げられる。

一般式 (I) 中、 R^9 および R^{10} 中の炭素環または複素環の置換基としての C 1 ~ 4 アルコキシ基、 R^{18} および R^{19} 中のフェニル基の置換基としての C 1 ~ 4 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、A が表わす炭素環または複素環の置換基としての C 1 ~ 15 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、 R^{11} によって表わされる C 1 ~ 8 アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、 R^{11} によって表わされるフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルコキシ基とは、1 個のフェニル基によって置換されたメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、 R^{20} によって表わされる C 1 ~ 8 アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、オクチルオキシカルボニル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、 R^{20} によって表わされるフェニル基によって置換された C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル基とは、1 個のフェニル基によって置換されたメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基およびこれらの異性体である。

一般式 (I) 中、A が表わす炭素環または複素環の置換基としてのハロゲン原子、 R^9 および R^{10} 中の炭素環または複素環の置換基としてのハロゲン原子、 R^{18} および R^{19} 中のフェニル基の置換基としてのハロゲン原

子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子である。

一般式 (I) 中、J によって表わされる C 1 ~ 8 アルキレン基とは、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびこれらの異性体である。

- 5 一般式 (I) 中、A、 R^9 および R^{10} によって表わされる炭素環、または A が表わす炭素環または複素環の置換基中に含まれる炭素環、 R^9 および R^{10} が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての炭素環、 R^{20} が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての炭素環とは、C 3 ~ 10 の炭素環を表わす。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、
- 10 シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インダン、インデン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ナフタレン等が挙げられる。

- 一般式 (I) 中、A、 R^9 および R^{10} によって表わされる複素環、または A が表わす炭素環または複素環の置換基中に含まれる複素環、 R^9 およ
- 15 び R^{10} が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての複素環、 R^{20} が表わす C 1 ~ 8 アルキル基の置換基としての複素環とは、1 または 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子または / および 1 個の硫黄原子を含む 5 ~ 15 員の単環または二環式複素環を表わす。例えば、1 または 2 個の窒素原子、1 個の酸素原子または / および 1 個の硫黄原子を含む 5 ~ 15 員の単環ま
- 20 たは二環式複素環としては、複素環アリール基、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、オキサゼピン、チオフェン、チアイン (チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジアゾール、オキサジン、
- 25 オキサジアジン、オキサアゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキ

サゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール環等、およびそれらが一部または全部飽和した複素環、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、バーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、バーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、バーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、バーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、バーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、バーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、バーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、バーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、バーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、バーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、バーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、バーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、バーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、バーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、バーヒドロベンゾイミダゾール環等が挙げられる。

一般式 (I) 中、 R^9 および R^{20} が、それらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒に表わす、窒素原子を 1 個含有する 5～7 員の複素環とは、窒素原子を 1 個含有する 5～7 員単環複素環アリアルまたはそれらが一部または全部飽和した複素環を表わし、例えばピロール、

ピロリン、ピロリジン、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、アゼピン、ジヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン等が挙げられる。

一般式 (I) 中、 R^9 および R^{10} は α -アミノ酸側鎖を表わす場合がある。 α -アミノ酸側鎖としては、グリシン、アラニン、セリン、トレオニン、システイン、バリン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン、フェニルアラニン、チロシン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、トリプトファン、グルタミン、プロリン等の側鎖が挙げられる。また α -アミノ酸側鎖には、 α -アミノ酸誘導体の側鎖も含まれるし、D体、L体およびDL混合体またはそれらのアロ体の α -アミノ酸側鎖も含まれる。

[塩]

本発明における非毒性塩とはすべての塩を包含する。例えば、一般的な塩、酸付加塩、水和物塩等が挙げられる。

一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミン、リジン、アルギニン、N-メチルーD-グルカミン等）の塩が挙げられる。

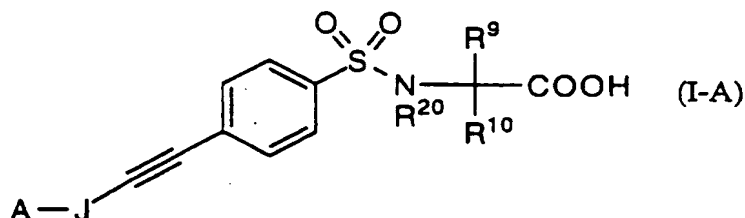
一般式 (I) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する酸付加塩に変換される。酸付加塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当

な酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式 (I) で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

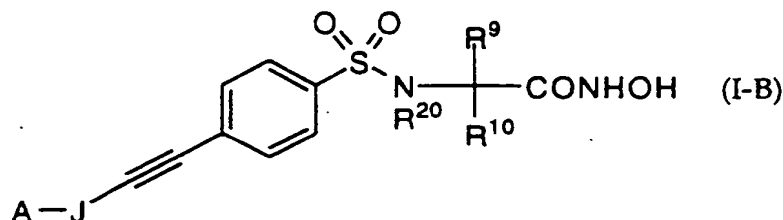
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、

10 一般式 (I-A)



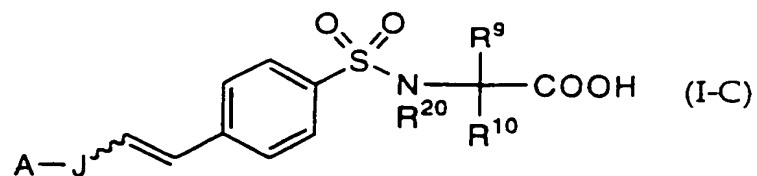
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

15 一般式 (I-B)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

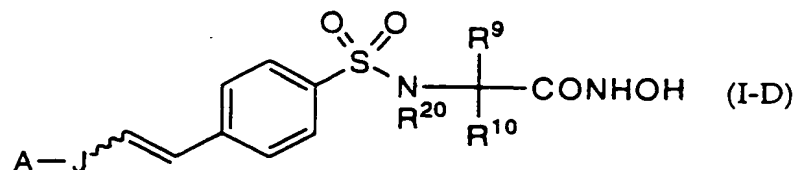
20 一般式 (I-C)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、

一般式 (I-D)

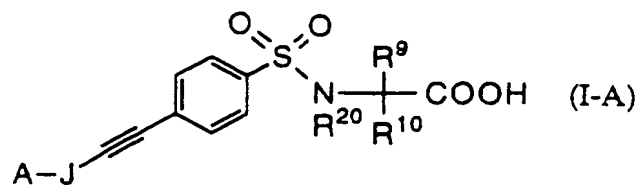
5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示されるフェニル
スルホンアミド誘導体およびそれらの非毒性塩が挙げられる。

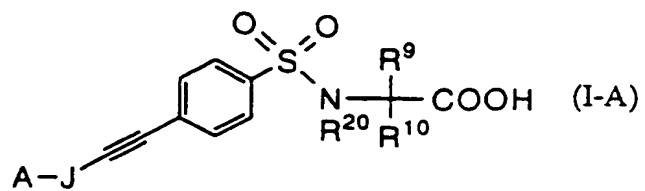
- 10 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、具体的な化合物としては
以下の表 1 から表 2 2 に記載した化合物、実施例に記載した化合物および
それらの非毒性塩等が挙げられる。

表 1-1



番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		H	

表 1-2



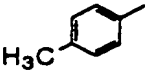
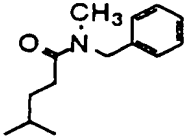
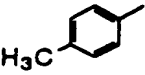
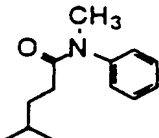
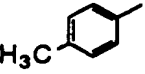
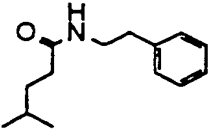
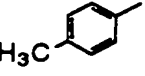
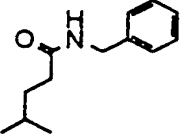
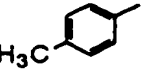
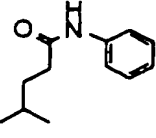
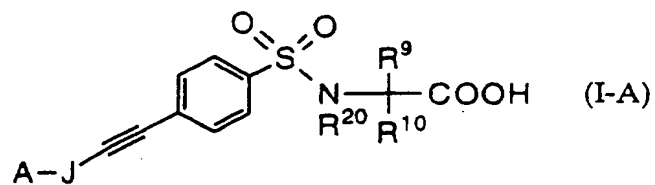
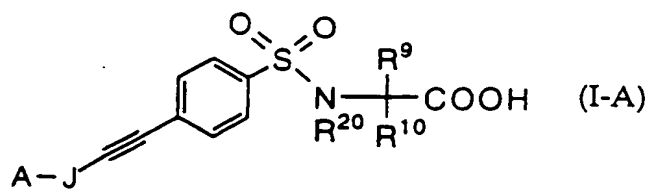
番号	A-J—	R ²⁰	$\text{R}^9 \text{---} \text{R}^{10}$
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	
9		CH ₃	
10		CH ₃	

表 2



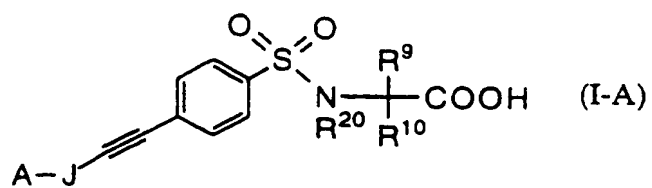
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}^{10} \end{array}$
1	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
2	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
3	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
4	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	
5	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	
6	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	
7	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	

表 3



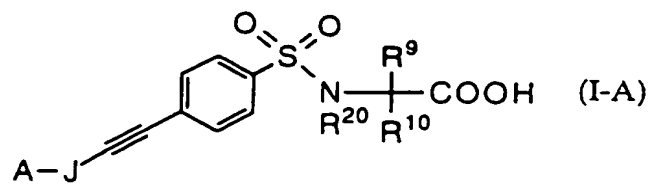
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		CH ₃	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	

表 4



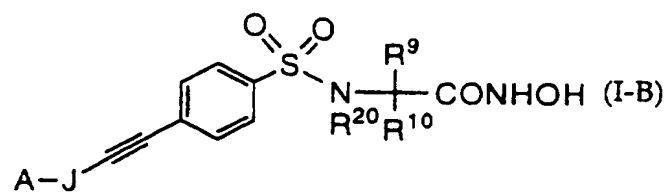
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		CH ₃	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	

表 5



番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array}$
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	CH ₃	
5	H	CH ₃	
6	H	CH ₃	

表 6 - 1



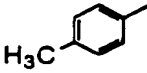
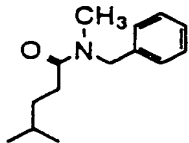
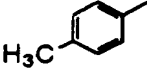
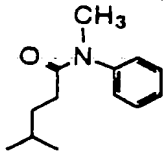
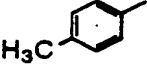
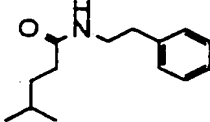
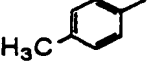
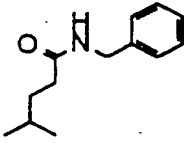
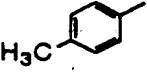
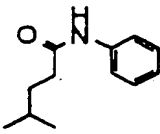
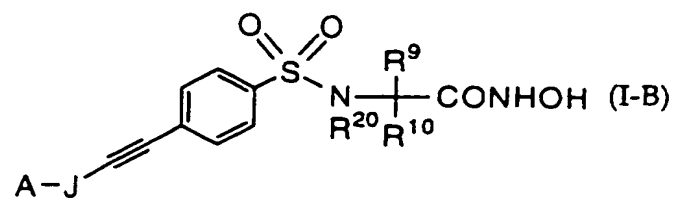
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		H	

表 6 - 2



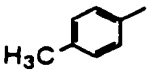
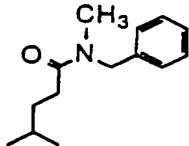
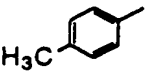
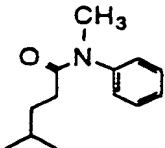
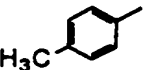
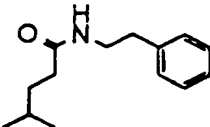
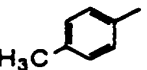
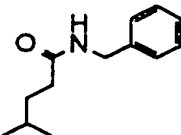
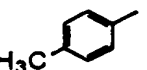
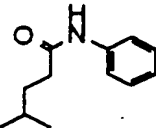
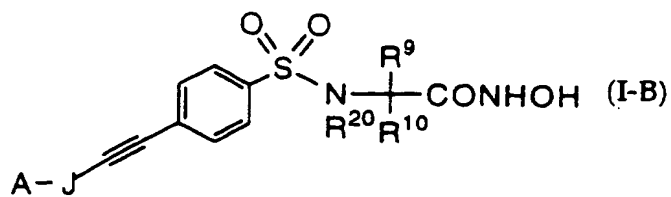
番号	A-J—	R ²⁰	$\text{R}^9 \text{---} \text{R}^{10}$
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	
9		CH ₃	
10		CH ₃	

表 7



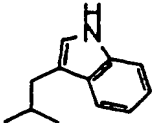
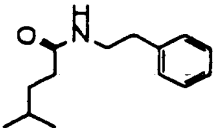
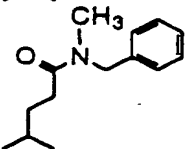
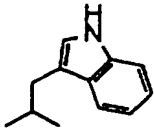
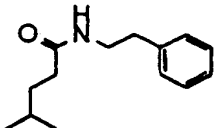
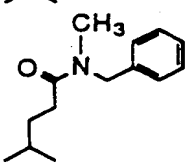
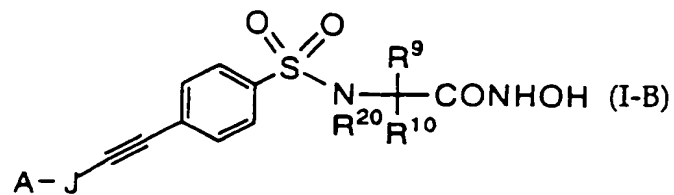
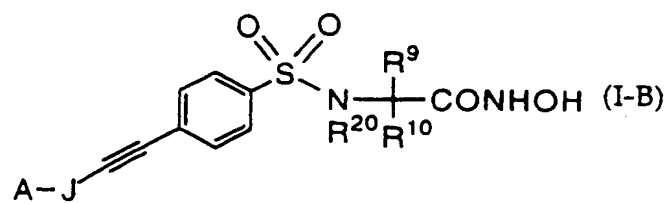
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
1	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	H	
2	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	H	
3	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	H	
4	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	CH ₃	
5	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	CH ₃	
6	H ₃ C—(CH ₂) ₂ —	CH ₃	

表 8



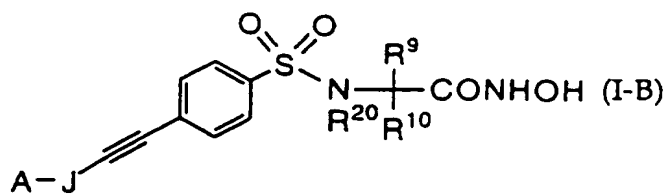
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	H	
2	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	H	
3	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	H	
4	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	CH ₃	
5	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	CH ₃	
6	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	CH ₃	
7	H ₃ C—(CH ₂) ₄ —	CH ₃	

表 9



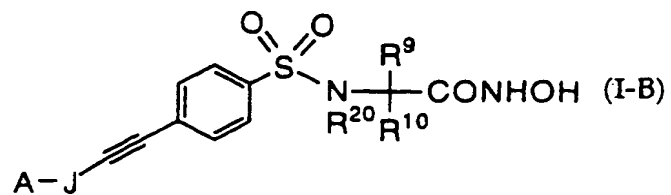
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \\ R^{10} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	

表 10



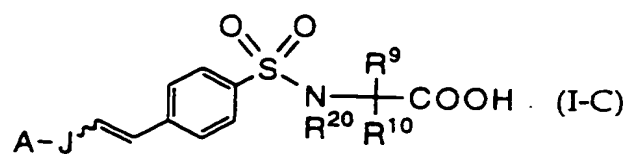
番号	A-J—	R ²⁰	
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	

表 1 1



番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \quad R^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{---} \end{array}$
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	CH ₃	
5	H	CH ₃	
6	H	CH ₃	

表 1 2



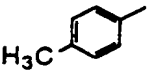

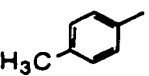
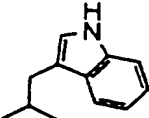
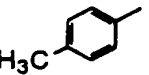
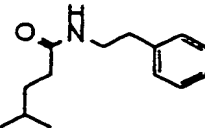
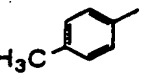
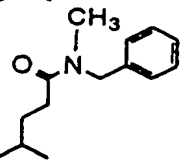
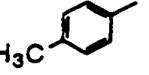

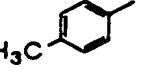
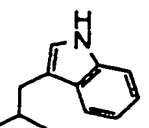
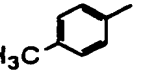
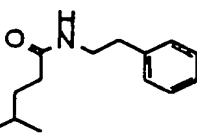
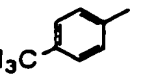
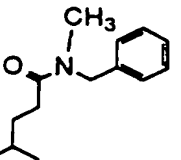
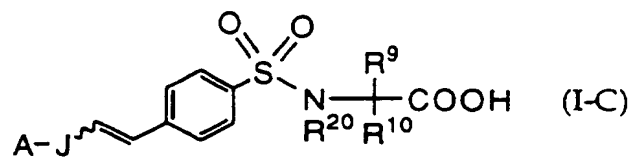
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	

表 1 3



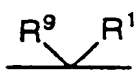

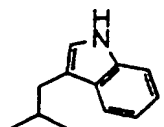
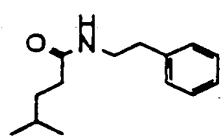
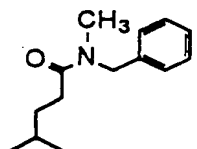

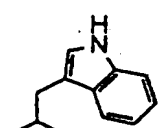
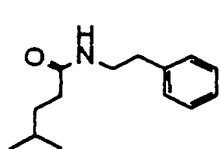
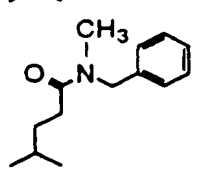
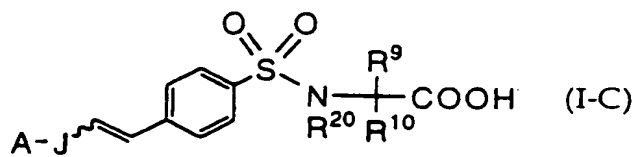
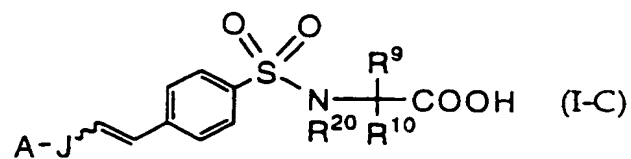
番号	A-J—	R ²⁰	
1	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
2	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
3	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
4	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	H	
5	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	
6	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	
7	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	
8	H ₃ C—(CH ₂) ₅ —	CH ₃	

表 1 4



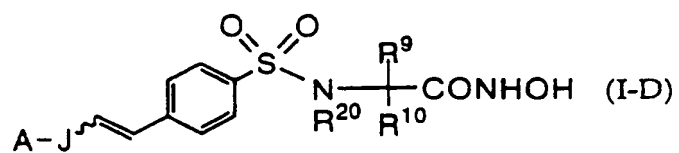
番号	A—J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \quad R^{10} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	

表 1 6



番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	H	
5	H	CH ₃	
6	H	CH ₃	
7	H	CH ₃	
8	H	CH ₃	

表 17



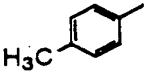

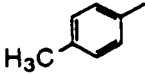
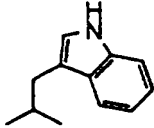
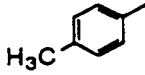
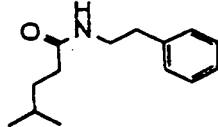
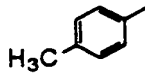
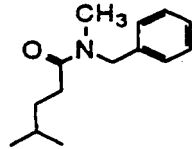
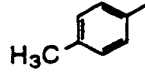

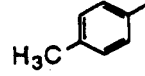
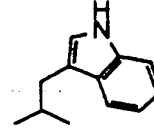
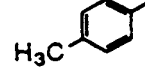
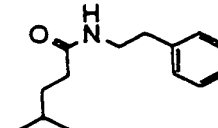
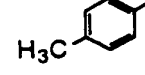
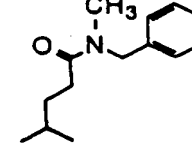
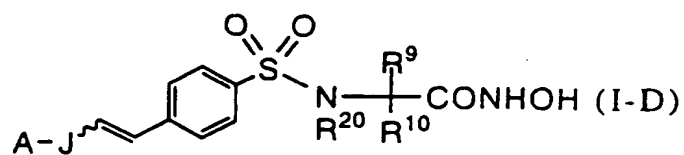
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \quad \text{R}^{10} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	

表 1 8



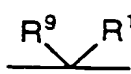

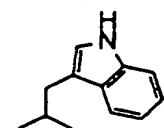
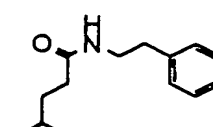
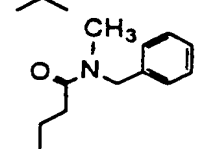

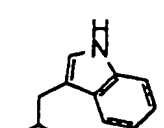
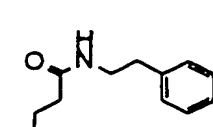
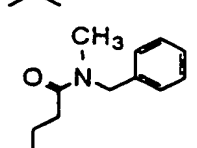
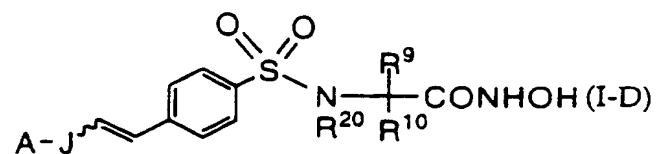
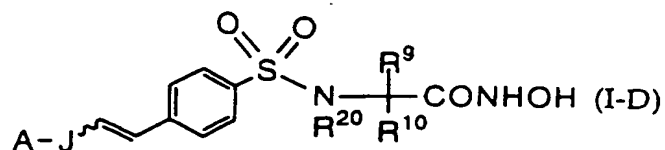
番号	A-J—	R ²⁰	
1	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	H	
2	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	H	
3	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	H	
4	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	H	
5	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	CH ₃	
6	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	CH ₃	
7	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	CH ₃	
8	H ₃ C-(CH ₂) ₂ —	CH ₃	

表 1 9



番号	A-J—	R ²⁰	
1	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	H	
2	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	H	
3	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	H	
4	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	H	
5	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	CH ₃	
6	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	CH ₃	
7	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	CH ₃	
8	H ₃ C-(CH ₂) ₄ —	CH ₃	

表 2 0



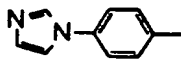

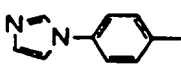
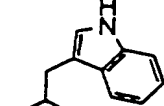
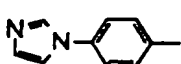
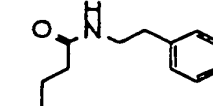
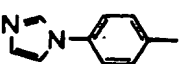
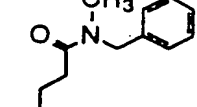
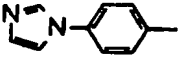

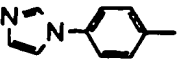
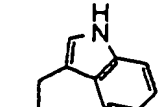
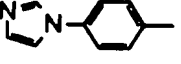
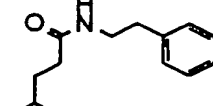
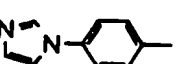
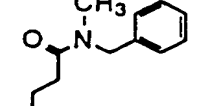
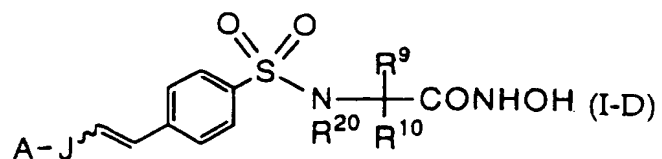
番号	A-J—	R ²⁰	$\begin{array}{c} \text{R}^9 \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}^{10} \end{array}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	

表 2 1



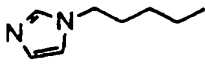

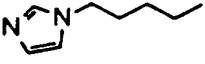
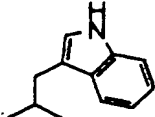
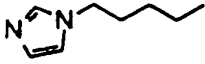
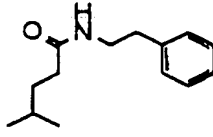
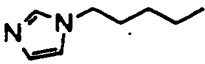
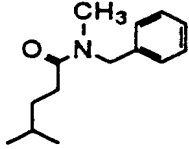
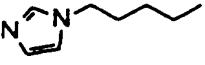

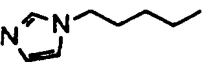
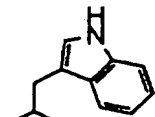
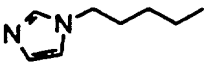
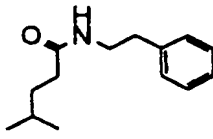
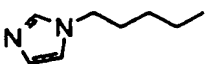
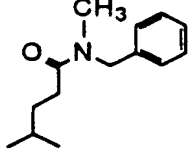
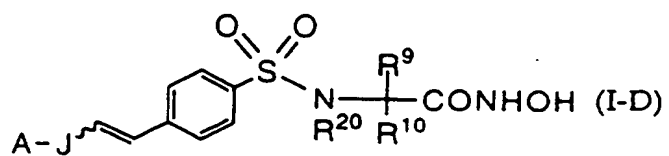
番号	A-J—	R ²⁰	$\text{R}^9 \text{---} \text{R}^{10}$
1		H	
2		H	
3		H	
4		H	
5		CH ₃	
6		CH ₃	
7		CH ₃	
8		CH ₃	

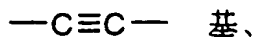
表 2 2



番号	A-J-	R ²⁰	$\begin{array}{c} R^9 \\ \diagup \quad \diagdown \\ R^{10} \end{array}$
1	H	H	
2	H	H	
3	H	H	
4	H	H	
5	H	CH ₃	
6	H	CH ₃	
7	H	CH ₃	
8	H	CH ₃	

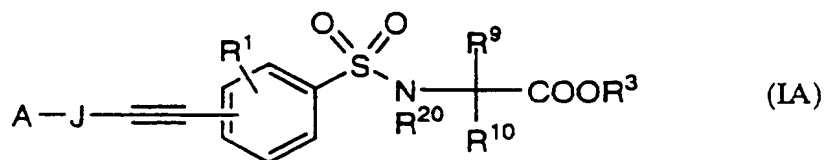
[本発明化合物の製造方法]

(1) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Eが



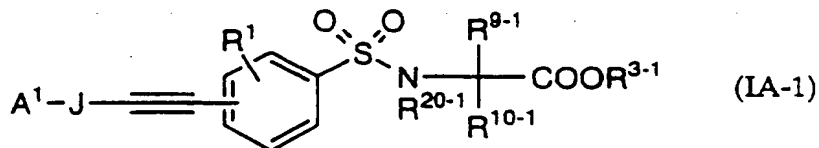
および R^2 が $COOR^3$ 基である一般式 (IA)

5



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の (a) または (b) の方法により製造することができる。

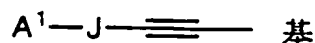
- 10 (a) A中の炭素環または複素環の置換基、 R^9 、 R^{10} 基、 R^{20} 基、および $COOR^3$ 基のいずれも $COOH$ 基またはそれを含有する基を表わさず、かつ A中の炭素環または複素環の置換基、 R^9 、 R^{10} 基、および R^{20} 基のいずれの基も水酸基またはそれを含有する基を表わさず、かつ A中の炭素環または複素環の置換基、 R^9 、 R^{10} 基、および R^{20} 基のいずれもアミノ基またはそれを含有する基を表わさない化合物、すなわち
- 15 一般式 (IA-1)



- 20 (式中、 R^{3-1} 基はC1～8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、 $-OCOR^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は前記と同じ意味を表わす。) もしくは $-CONR^{16}R^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} は前記と同じ意味を表わす。) で置換されたC1～4アルキル基を表わし、 A^1 はAと同じ意味を表わす

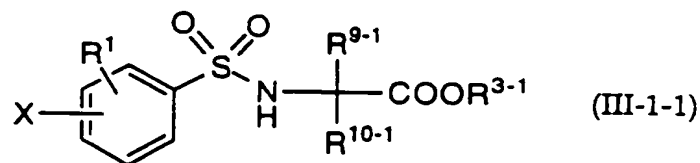
- が、A中の炭素環または複素環の置換基中、 $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基はそれぞれ保護された基を表わし、 R^{9-1} または R^{10-1} 基はそれぞれ R^9 または R^{10} 基と同じ意味を表わすが、 R^9 または R^{10} 基中、 $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含む基はそれぞれ保護された基
- 5 または保護されたそれらの基を含む基を表わし、 R^{20-1} 基は R^{20} 基と同じ意味を表わすが、 R^{20} 基中、 $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含む基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの基を含む基を表わし、他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、Jが単結合を表わし、かつ A^1 が水素原子を表わすとき、

10

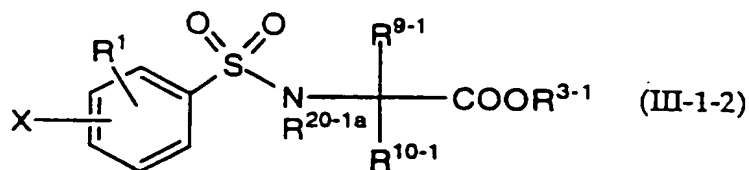


はシリル基で保護されたエチニル基を表わす。)で示される化合物は、
一般式 (III-1-1)

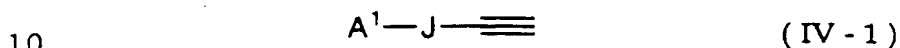
15



- (式中、Xはハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、
- 20 または一般式 (III-1-2)



- (式中、 R^{20-1} 基はC 1～4アルキル基、C 1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC 1～4アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、C 1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基、 $-NR^{22}R^{23}$ 基、炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC 1～8アルキル基を表わす。ただし、 $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基の場合は、それぞれ保護された基を含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、
一般式 (IV-1)



- (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示されるアセチレン誘導体、あるいはシリル基 (トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等) で保護されたアセチレンとを反応させることにより製造することができるか、あるいは一般式 (III-1-1) で示される化合物と一般式 (IV-1) で示される化合物、あるいはシリル基 (トリメチルシリル基、*t*-ブチルジメチルシリル基等) で保護されたアセチレンとを反応させた後、 R^{20-1} 基を導入することにより製造することができる。

- 上記反応は公知であり、例えば有機溶媒 (アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等) 中、塩基 (トリエチルアミン等) およびヨウ化第一銅の存在下または非存在下、触媒 (テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム等) を用いて、0～100℃で反応させることにより製造することができる。

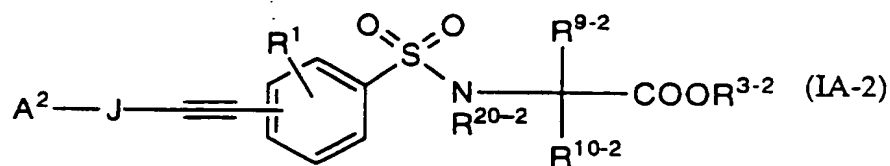
- 25 R^{20-1} 基の導入の反応は公知であり、例えば有機溶媒 (ジメチルホルムアミド等) 中、ハロゲン化アルキル (ヨウ化メチル等) を塩基 (炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム等) 存在下、0～50℃で反応

させることにより製造することができるか、または有機溶媒（テトラヒドロフラン（THF）等中、アルコール化合物（1-（2-ヒドロキシエチル）イミダゾール等）を、トリフェニルホスフィンおよびジエチルアゾジカルボキシレート存在下、0～50℃で反応させることにより製造すること

5 ことができる。

- ・（b）A中の炭素環または複素環の置換基、 R^9 、 R^{10} 、 R^{20} 、または
- COOR³基のいずれかの基が—COOH基またはそれを含有する基を表わすか、A中の炭素環または複素環の置換基、 R^9 、 R^{10} 、または R^{20}
- 10 基のいずれかの基が水酸基またはそれを含有する基を表わすか、A中の炭素環または複素環の置換基、 R^9 、 R^{10} 、または R^{20} 基のいずれかの基がアミノ基またはそれを含有する基を表わす化合物、すなわち

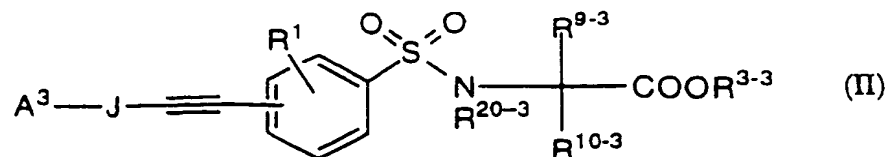
一般式（IA-2）



15

（式中、 A^2 、 R^{9-2} 、 R^{10-2} 、 R^{20-2} および R^{3-2} 基はそれぞれA、 R^9 、 R^{10} 、 R^{20} および R^3 基と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも1個の基が—COOH基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含有する基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（IA-1）で示される化合物を、アルカリ加水分解または酸条件下における脱保護反応に付すことにより製造することができるか、あるいは一般式（II）

20



- (式中、 R^{3-3} は、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、
 $-O-CO-R^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は前記と同じ意味を表わす。) もしくは
 $-CONR^{16}R^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} は前記と同じ意味を表わす。) で置換された C 1～4 アルキル基、または塩基分解で除去される基
 (例えば、9-フルオレニルメチル基) を表わし、 A^3 は A と同じ意味を
 表わすが、A 中の炭素環または複素環の置換基である $-COOR^8$ 基は、
 $-COOR^{8-3}$ 基 (R^{8-3} 基は、C 1～4 アルキル基、フェニル基、フェ
 ニル基で置換された C 1～4 アルキル基、または塩基分解で除去される基
 を表わす。) を表わし、水酸基またはアミノ基はそれぞれ塩基分解で除去
 される基で保護された水酸基またはアミノ基を表わし、 R^{9-3} および
 R^{10-3} 基は R^9 および R^{10} 基と同じ意味を表わすが、 R^9 および R^{10} 基が
 表わす $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基またはそれらを含む基は、そ
 れぞれ塩基分解で除去される基で保護された $-COOH$ 基、水酸基、アミ
 ノ基または保護されたそれらの基を含む基を表わし、 R^{20-3} 基は
 R^{20} 基と同じ意味を表わすが、 R^{20} 基が表わす $-COOH$ 基、水酸基ま
 たはアミノ基を含む基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護され
 た $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含む基を表わし、その他の
 記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を塩基分解反応に付
 することにより製造することができる。

アルカリ加水分解反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (メタノール、
 THF、ジオキサン等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、
 水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水
 酸化カルシウム等) または炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) あ
 るいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて $0 \sim 40^\circ\text{C}$ の温度で行

なわれる。

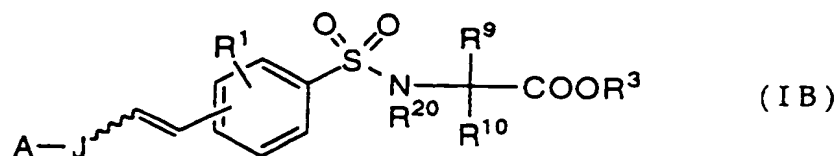
酸性条件下での脱保護反応は公知であり、例えば有機溶媒（塩化メチレン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（トリフルオロ酢酸（TFA）、メタンスルホン酸、ヨウ化トリメチルシリル等）、または無機酸（塩酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素酢酸等）中、0～90℃の温度で行なわれる。

塩基分解反応は公知であり、例えば有機溶媒（塩化メチレン、ジメチルホルムアミド等）中、塩基（ピペリジン、モルホリン、ジエチルアミン等）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

10 (2) 一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Eが



およびR²がCOOR³基である一般式 (IB)

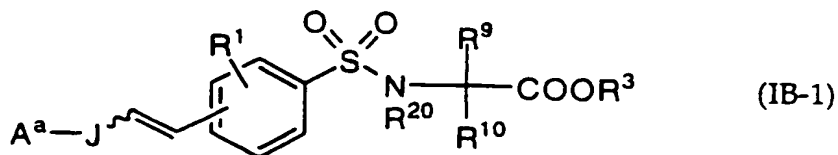


15

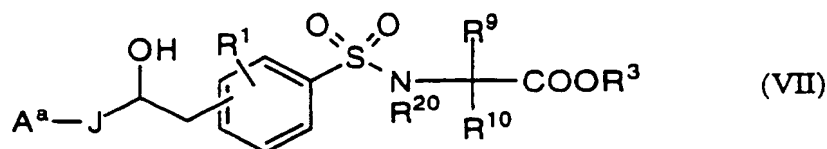
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下の (a)、(b) または (c) の方法により製造することができる。

(a) Aが炭素環または複素環である化合物、すなわち一般式 (IB-1)

20



(式中、A^aは炭素環または複素環を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式 (VII)



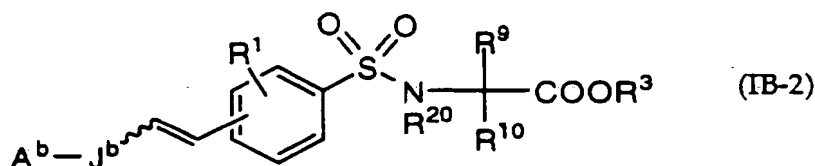
5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を脱水反応に付し、必要であれば引き続いて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

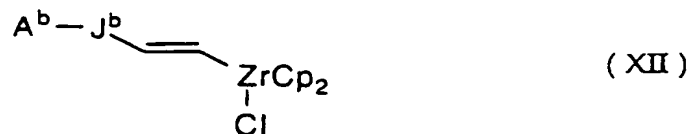
10 脱水反応は公知であり、例えば有機溶媒 (トルエン、ベンゼン等) 中、触媒量の p-トルエンスルホン酸存在下、加熱還流させることによって製造することができる。

(b) Jが単結合またはC1~8アルキレン基であり、かつAがC1~8アルキル基である化合物、あるいはJがC1~8アルキレン基であり、かつAが水素原子である化合物、すなわち一般式 (IB-2)

15



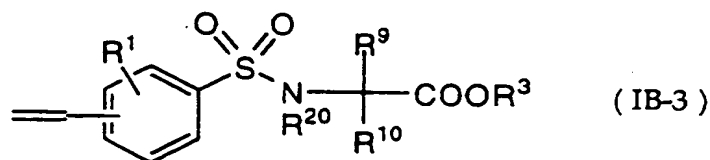
(式中、A^b-J^b-は、J^bが単結合またはC1~8アルキレン基のとき、A^bはC1~8アルキル基を表わし、J^bがC1~8アルキレン基のとき、
20 Aは水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、前記した一般式 (III-1-1) または一般式 (III-1-2) で示される化合物と、一般式 (XII)



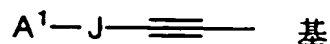
(式中、Cp₂はビス(シクロペンタジエニル)基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示されるビニルジルコニウム化合物とを反応させ、必要であれば引き続いて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

上記反応は公知であり、例えば有機溶媒(THF等)中、触媒(テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等)を用いて、0~100℃で反応させることにより製造することができる。

また、(c) Jが単結合であり、かつAが水素原子である化合物、すなわち一般式(IB-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(IA-1)で示される化合物中、



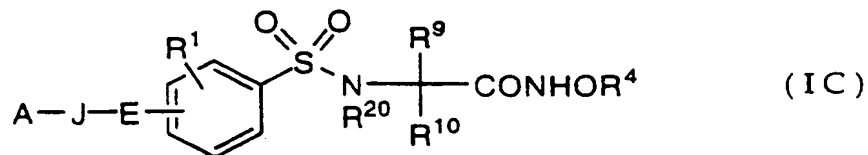
がシリル基で保護されたエチニル基である化合物を還元反応に付し、引き続いて脱保護反応に付すことによって製造することができる。

還元反応は公知であり、有機溶媒(THF、ジオキサン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、メタノール、エタノール等)中、リンドラー触媒(パ

ラジウム-硫酸バリウム、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～200℃の温度で行なわれる。

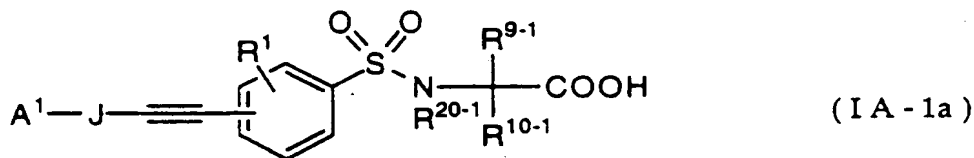
(3) 一般式(I)で示される化合物のうち、R²がCONHOR⁴基を表わす化合物、すなわち一般式(IC)

5



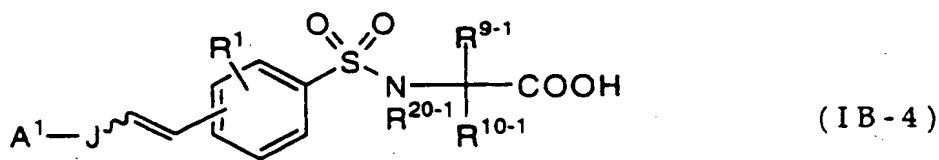
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(IA-1a)

10



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、あるいは一般式(IB-4)

15



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(XIII)

20



- (式中、 R^4 は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、あるいは保護されたヒドロキシルアミン (例えば、 $H_2N-O-C(CH_3)_2-OCH_3$ 、 $HN(Boc)-O-Boc$ (Boc はt-ブトキシカルボニル基を表わす。)等)をアミド化反応に付すことにより製造することができる。また、
- 5 必要であれば引き続いてアルカリ条件下での加水分解および/または酸条件下における脱保護反応に付すことにより製造することもできる。

アミド化反応は公知であり、例えば

- (1) 酸ハライドを用いる方法、
- (2) 混合酸無水物を用いる方法、
- 10 (3) 縮合剤を用いる方法

等が挙げられる。

- これらの方法を具体的に説明すると、(1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等) 中または無溶媒で、酸ハライド (オキサリルクロラ
- 15 イド、チオニルクロライド等) と $-20^{\circ}C$ ~ 還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、アミンと有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等) 中、 $0 \sim 40^{\circ}C$ で反応させることにより行なわれる。

- 20 (2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒 (クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等) 中または無溶媒で、三級アミン (ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等) の存在下、酸ハライド (ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド、クロロギ酸エチル、クロロギ酸イ

ソブチル等)、 $-20 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒(クロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル、THF等)中、相当するアミンと $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- (3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒
- 5 (クロロホルム、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテル、THF等)中、または無溶媒で、三級アミン(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、
- 10 1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1, 1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等)を用い、1-ヒドロキシベンズトリアゾール(HOBT)を用いるか用いないで、 $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$ で反応させることにより行なわれる。

- これら(1)、(2)および(3)の反応は、いずれも不活性ガス(ア
- 15 ルゴン、窒素等)雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

- 本発明中に用いられる脱保護反応とは、当業者には容易に理解できる一般的な脱保護反応、例えばアルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護または塩基分解反応を意味し、これらの反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。アルカリ加水分解、酸性条件
- 20 下における脱保護または塩基分解反応は、前記と同じ方法で行なうことができる。

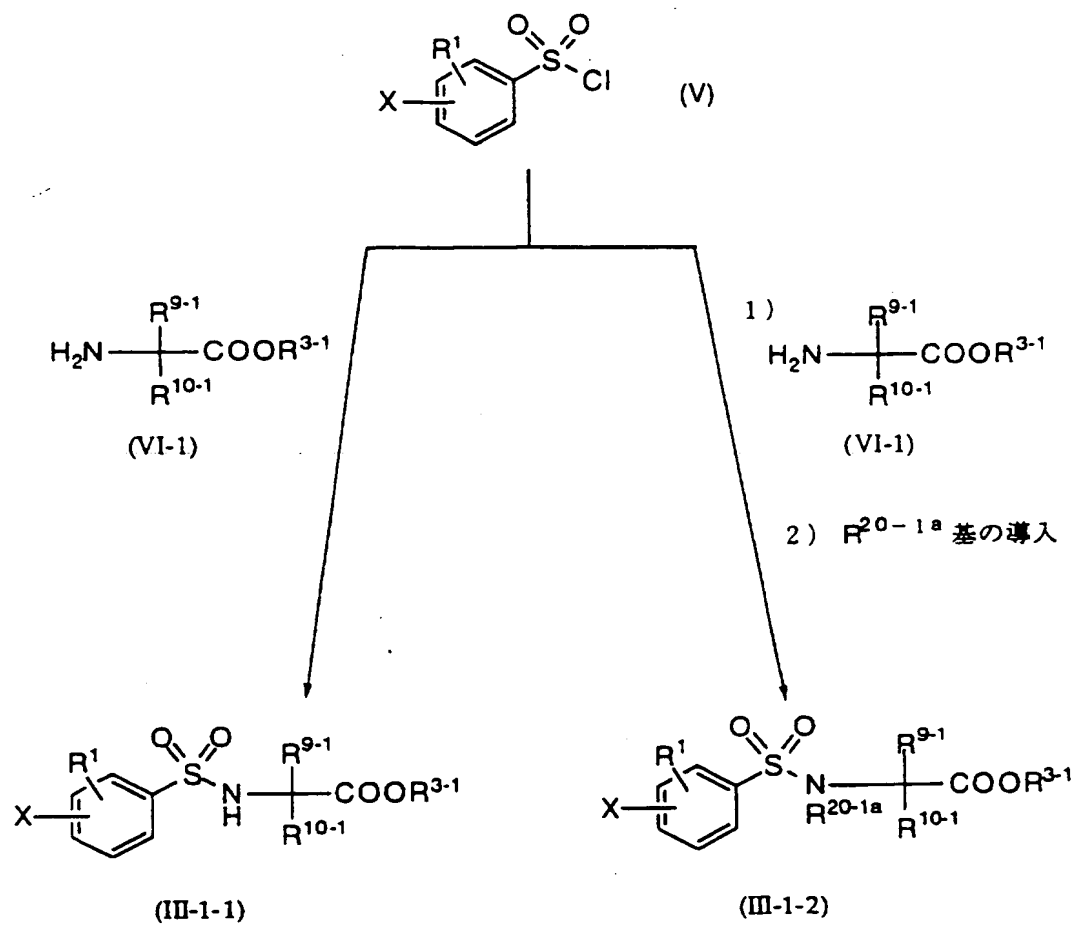
当業者には容易に理解できることであるが、カルボキシル基、水酸基の保護基としては t -ブチル基およびベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば

T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991
に記載されたものが用いられる。アミノ基の保護基としては、ベンジルオ
キシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基が挙げられるが、それ以外
にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、
5 $-C(CH_3)_2-OCH_3$ 等が用いられる。また、これらの保護基を使い分
けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

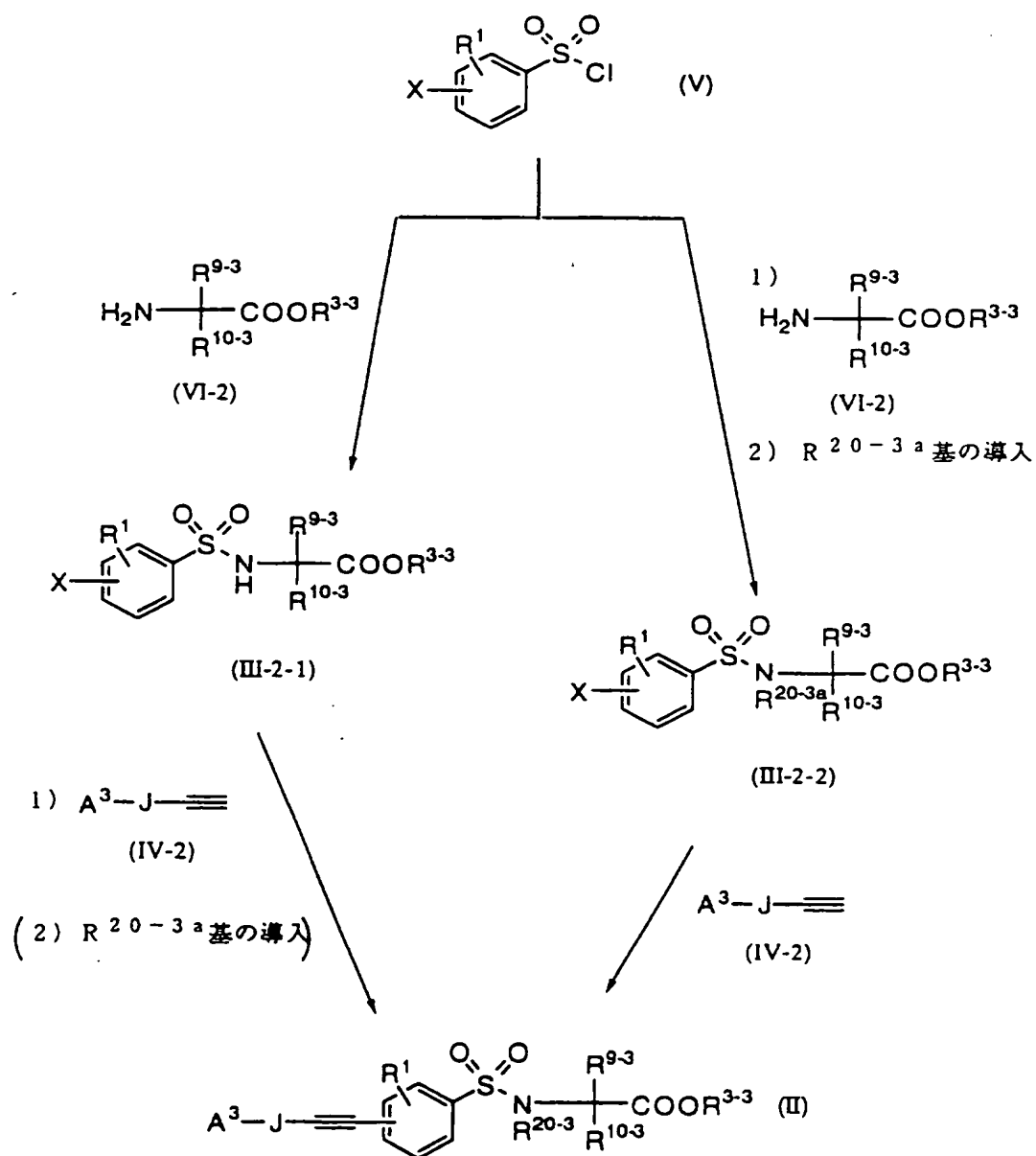
また、ヒドロキシルアミンの保護基としては*t*-ブチル基およびベンジ
ル基以外にも、容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されな
い。例えば $-C(CH_3)_2-OCH_3$ 、*t*-ブトキシカルボニル基またはベ
10 ンジルオキシカルボニル基等が用いられる。また、これらの保護基を使い
分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

一般式(II)、(III-1-1)、(III-1-2)、(VII)、(IA-
1a)および(IB-4)で示される化合物は公知の方法、次に示される
反応工程式1~5によって示される方法または実施例に記載した方法によ
15 り製造することができる。

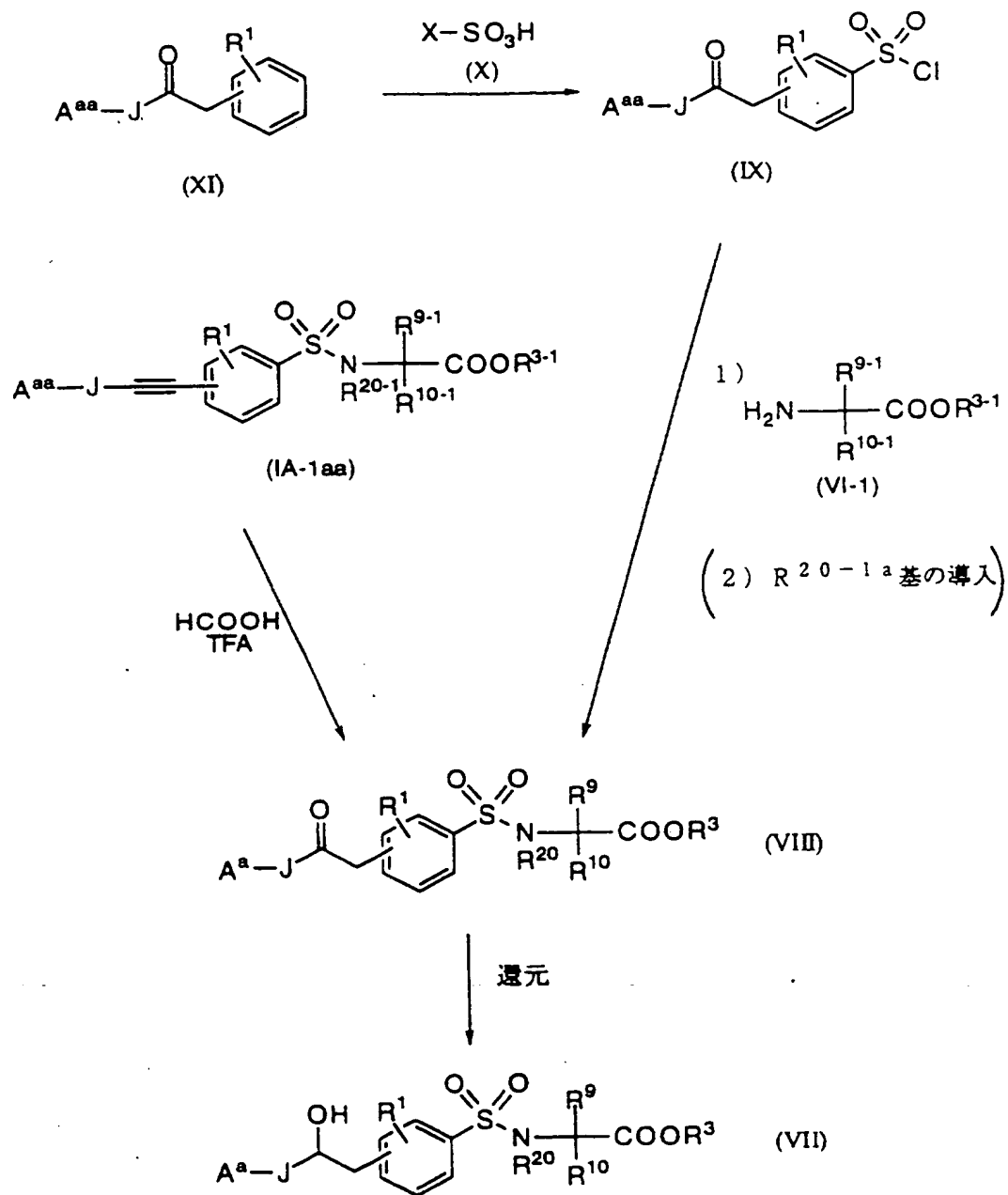
反応工程式 1

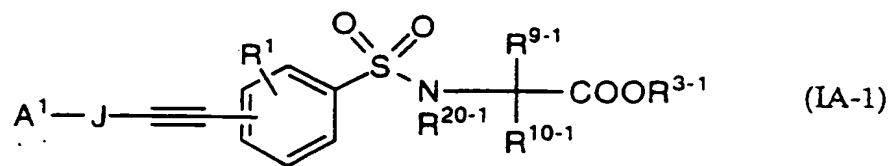
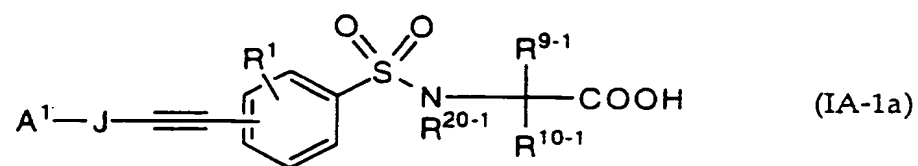


反応工程式 2

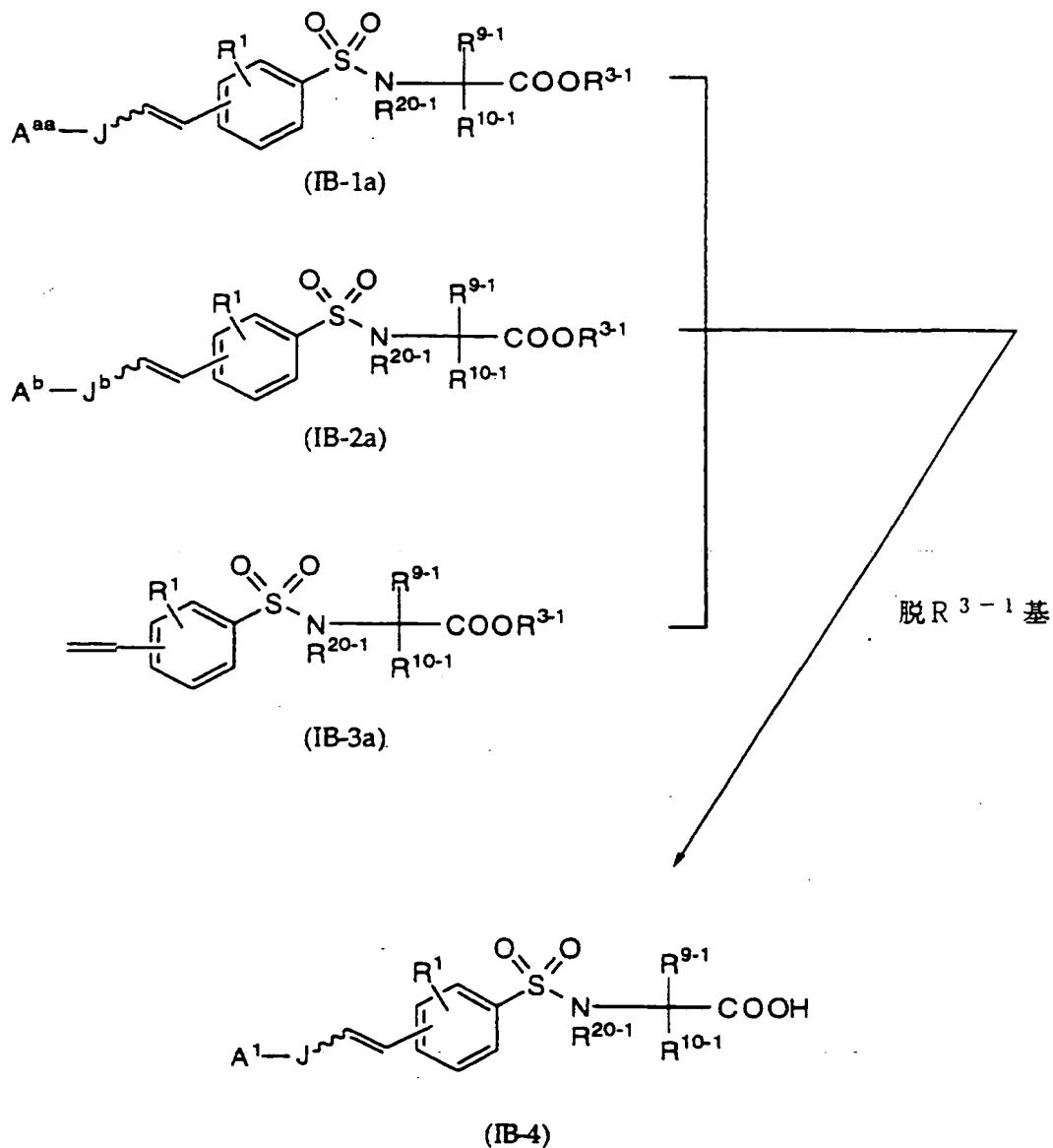


反応工程式 3



反应工程式 4脱 R³⁻¹ 基

反応工程式 5



反応工程式中、R²⁰⁻³基はC1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、
 5あるいは水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、
 -COOR²¹基、-NR²²R²³基、炭素環および複素環から選ばれる基
 で置換されたC1～8アルキル基を表わす。ただし、-COOH基、水酸

基またはアミノ基を含有する基の場合は、それぞれ塩基分解で除去される基で保護された-COOH基、水酸基またはアミノ基を含有する基を表わす。また、A^{2a}はA²と同じ意味を表わすが、A²中の炭素環または複素環の置換基である-COOH基、水酸基またはアミノ基はそれぞれ保護された-COOH基、水酸基またはアミノ基を表わす。その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

前記反応工程式の各反応は公知の方法により行なわれる。前記反応工程式において、出発物質として用いる一般式(V)または一般式(XI)で示される化合物はそれ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。また、本発明における他の出発物質および各試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[薬理活性]

一般式(I)で示される本発明化合物がマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害活性を有することは、以下の実験によって証明された。

(1) ゼラチナーゼA阻害活性

[実験方法]

ヒト正常皮膚線維芽細胞(HNDF)より精製されたプロゼラチナーゼA(7 μl)のアッセイバッファー(90 μl)溶液に10 mMのp-ア

ミノフェニル水銀アセテート (APMA) ($10 \mu\text{l}$) を加えて、 37°C で1時間ブレインキュベーションし、酵素を活性化した。

合成基質 (MOCAc-Pro-Leu-Gly-A₂pr(Dnp)-Ala-Arg-NH₂) ($890 \mu\text{l}$; 最終濃度 $13.5 \mu\text{M}$) および種々の濃度の被験化合物の溶液あるいは被験化合物を添加しない溶液 ($10 \mu\text{l}$) を 37°C で5分間ブレインキュベーションした。そこに、上記で調製した活性化酵素 ($7 \mu\text{l}/\text{tube}$, $100 \mu\text{l}$) を加えて、 37°C で20分間インキュベーションし、その後、 0.1 M 酢酸ナトリウムバッファー (2 ml ; $\text{pH} 4.0$) を加えて酵素反応を止めた。ゼラチナーゼ活性を反応溶液の蛍光強度 ($E_x = 328 \text{ nm}$ と $E_m = 393 \text{ nm}$) を測定することにより算出した。結果を表23に示す。

表 2 3

実施例番号	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
2 (1)	0.013
2 (4)	0.0065
2 (18)	0.011
2 (27)	0.0033
3 (1)	0.0062
6 (1)	0.0012
6 (2)	0.0002
6 (4)	0.0007
6 (11)	0.0024
6 (17)	0.0008
10	0.0075
10 (3)	0.0004
10 (4)	0.0007

(2) コラゲナーゼ阻害活性

[実験方法]

- ヒト正常皮膚線維芽細胞 (H N D F) より精製されたプロコラゲナーゼ (5 μ l) のアッセイバッファー (105 μ l) 溶液に 1 mg/ml のトリプシン (45 μ l) を加えて、37℃で1分間ブレインキュベーションし、酵素を活性化した。その溶液に、5 mg/ml の大豆トリプシン阻害剤 (soybean trypsin inhibitor) (S B T I ; 50 μ l) を添加して、トリプシンを不活化した。合成基質 (Ac-Pro-Leu-Gly-[2-mercapto-4-methyl-pentanoyl]-Leu-Gly-OEt) (105 μ l ; 最終濃度1.33mM) および種々の濃度の被験化合物の溶液あるいは被験化合物を添加しない溶液(20 μ l) を26℃で5分間ブレインキュベーションした。そこに、上記で調製した活性化酵素 (75 μ l / tube, 50 μ l) を加えて、26℃で10分間インキュベーションした。この10分間に計40ポイントの324 nmの吸光度を測定し、そのうちの30ポイントでのVmaxを測定値とした。
- 15 結果を表24に示す。

表 2 4

実施例番号	I C ₅₀ (μ M)
6 (17)	0.063
6 (19)	0.065
10 (13)	0.29

20 [毒性]

本発明化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するため

に十分安全であると判断できる。

〔医薬品への適用〕

ヒトを含めた動物、特にヒトにおいて、マトリックスメタロプロテイナーゼ、例えばゼラチナーゼ、ストロムライシンまたはコラゲナーゼ等を阻害することで、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患（クローン病、シュグレン病等）、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防および／または治療に有用である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩、酸付加塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐

剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 5 このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばス
- 10 テアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質の
- 15 フィルムで被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

- 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤
- 20 （例えば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれ

- る。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号
- 5 に詳しく記載されている。

- 本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、
- 10 オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配合ま
- 15 たは照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

- 非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏、塗布剤、直腸内
- 20 投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

発明を実施するための最良の形態

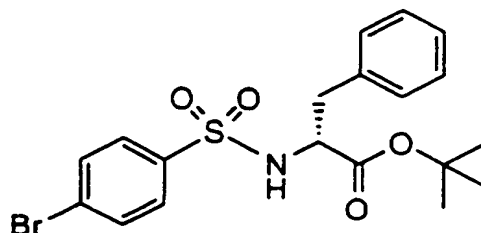
以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所およびTLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

参考例 1

N-(4-ブロモフェニルスルホニル)-D-フェニルアラニン・t-ブチルエステル



4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (1.28 g) を、氷冷下、D-フェニルアラニン・t-ブチルエステル (1.29 g) のピリジン (10 ml) 溶液に徐々に加えた。混合物を氷浴からはずし、室温で1時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、1 N塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=5：1) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (1.83 g) を得た。

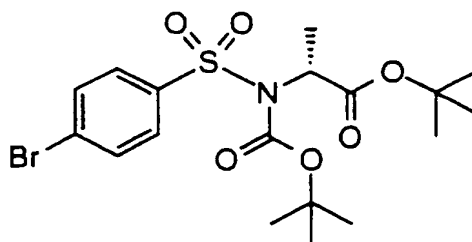
TLC : R_f 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.60(2H,d,J=8.8Hz), 7.56(2H,d,J=8.8Hz), 7.25(3H,m), 7.13(2H,m), 5.09(1H,d,J=9.4Hz), 4.08(1H,dt,J=9.4Hz,6.4Hz), 3.01

(2H,d,J=6.4Hz), 1.24(9H,s)。

参考例 2

- N-(4-ブロモフェニルスルホニル)-N-tert-ブチルカルボニル-
5 D-アラニン・tert-ブチルエステル

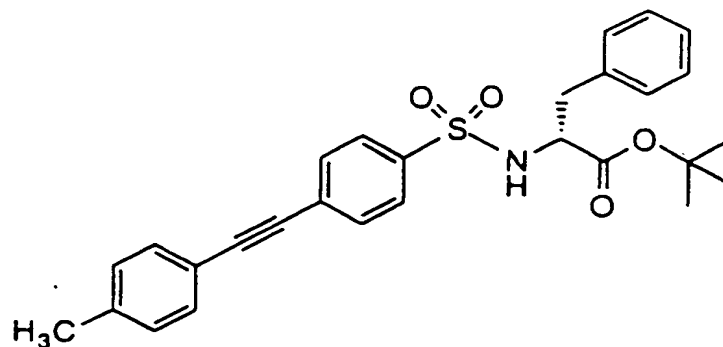


- 4-ブロモベンゼンスルホニルクロリドおよびD-アラニン・tert-ブチル
10 ルエステルを用いて参考例 1 と同様にして得たN-(4-ブロモフェニルスルホニル)-D-アラニン・tert-ブチルエステル (8.0 g)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (5.6 ml)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (2.69 g) およびアセトニトリル (50 ml) を 0℃ で混合し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液
15 を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して、次の物性値を有する標題化合物 (10.8 g) を得た。

TLC: R_f 0.57 (ヘキサン:酢酸エチル = 4:1)。

20 実施例 1

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-フェニルアラニン・tert-ブチルエステル



参考例 1 で製造した化合物 (440 mg)、4-メチルフェニルアセチレン (133 μ l)、10%パラジウム炭素 (42 mg)、トリフェニルホスフィン (42 mg)、ヨウ化第一銅 (7.6 mg)、アセトニトリル (1.25 ml) およびトリエチルアミン (2.5 ml) の混合物を、アルゴン雰囲気下、3 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、不溶物をろ却し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、次の物性値を有する標題化合物 (456 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.35 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

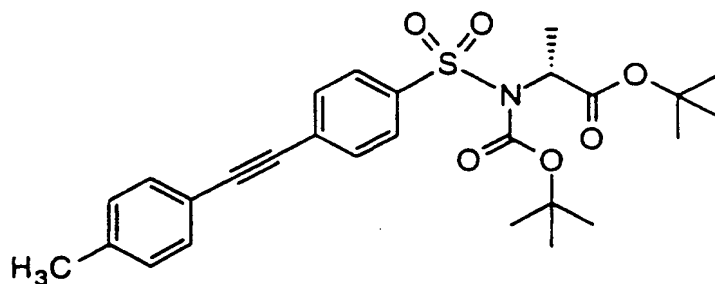
NMR (CDCl₃) : δ 7.73(2H,d,J=8.8Hz), 7.55(2H,d,J=8.8Hz), 7.43(2H,d,J=8.3Hz), 7.25-7.10(7H,m), 5.10(1H,d,J=9.0Hz), 4.09(1H,dt,J=9.0Hz, 6.1Hz), 3.03(2H,d,J=6.1Hz), 2.39(3H,s), 1.24(9H,s)。

15 実施例 1 (1) ~ 1 (34)

4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド、相当するアミノ酸誘導体および相当するアセチレン誘導体を用いて、参考例 1 または参考例 2、および実施例 1 と同様に操作して、次の化合物を得た。

実施例 1 (1)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - N - t - ブトキシカルボニル - D - アラニン ・ t - ブチルエステル



5

TLC : R f 0.18 (ヘキサン : 酢酸エチル = 19 : 1) ;

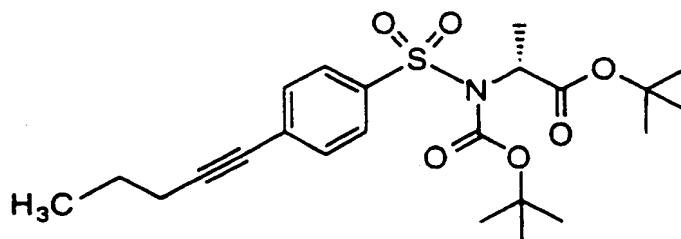
NMR (CDCl₃) : δ 7.97(2H,d,J=8.6Hz), 7.62(2H,d,J=8.6Hz), 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 5.06(1H,q,J=6.8Hz), 2.39(3H,s),

10 1.64(3H,d,J=6.8Hz), 1.45(9H,s), 1.33(9H,s)。

実施例 1 (2)

N- [4 - (1 - ペンチニル) フェニルスルホニル] - N - t - ブトキシカルボニル - D - アラニン ・ t - ブチルエステル

15

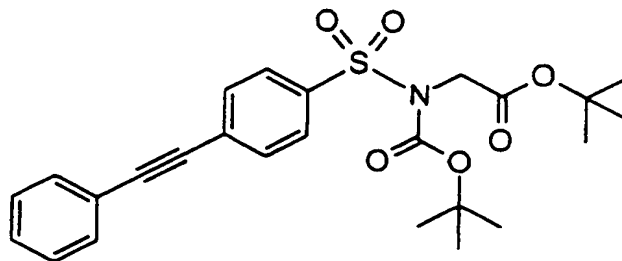


TLC : R f 0.60 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.93(2H,d,J=8.6Hz), 7.50(2H,d,J=8.6Hz), 5.05(1H,q,J=6.0Hz), 2.43(2H,t,J=6.0Hz), 1.65(5H,m), 1.43(9H,s), 1.33(9H,s), 1.06(3H,t,J=6.0Hz)。

5 実施例 1 (3)

N- [4 - (2 - フェニルエチニル) フェニルスルホニル] -N-tert-ブトキシカルボニルグリシン・tert-ブチルエステル



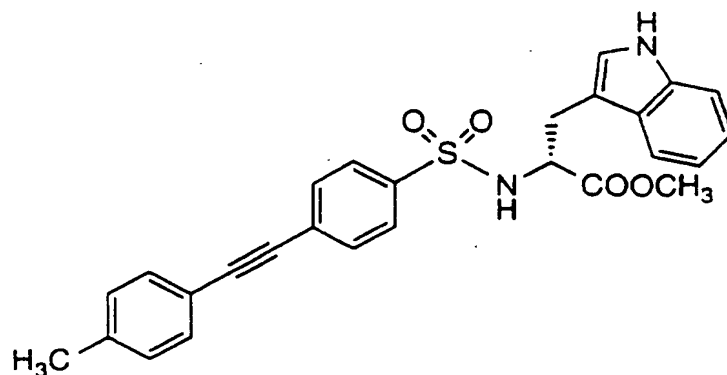
10

TLC : R_f 0.27 (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.05(2H,d,J=8.2Hz), 7.65(2H,d,J=8.2Hz), 7.61-7.50(2H,m), 7.44-7.34(3H,m), 4.47(2H,s), 1.49(9H,s), 1.34(9H,s)。

15 実施例 1 (4)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル

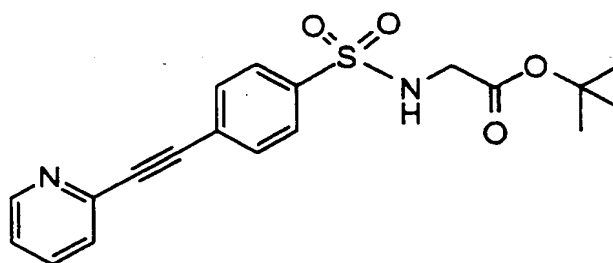


TLC : R_f 0.34 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.83(1H,s), 8.60(1H,d,J=8.8Hz), 7.59(2H,d,
 5 J=8.8Hz), 7.53(2H,d,J=8.8Hz), 7.49(2H,d,J=8.2Hz), 7.36-7.22 (4H,m), 7.10-
 6.90(3H,m), 4.08-3.94(1H,m), 3.36(3H,s), 3.07(1H,dd,J=6.8Hz,14.4Hz),
 2.90(1H,dd,J=8.0Hz,14.4Hz), 2.35(3H,s)。

実施例 1 (5)

10 N- [4 - [2 - (ピリジン-2-イル) エチニル] フェニルスルホニ
 ル] グリシン・t-ブチルエステル



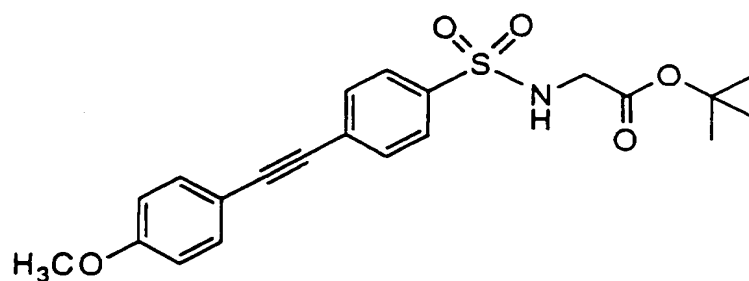
15 TLC : R_f 0.23 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.64(1H,m), 7.85(2H,d,J=8.6Hz), 7.75-7.70(3H,
 m), 7.56(1H,m), 7.30(1H,m), 5.06(1H,t,J=5.5Hz), 3.65(2H,d,J=5.5Hz), 1.36

(9H,s)。

実施例 1 (6)

N- [4 - [2 - (4 - メトキシフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
5 ル] グリシン・ t - ブチルエステル

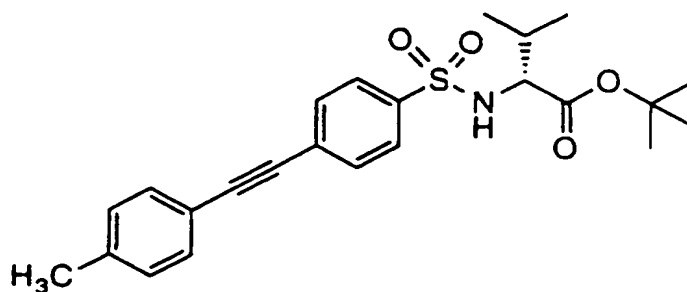


TLC : R_f 0.51 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 7.81(2H,d,J=8.6Hz), 7.61(2H,d,J=8.6Hz), 7.48
(2H,d,J=8.8Hz), 6.90(2H,d,J=8.8Hz), 5.05(1H,t,J=5.4Hz), 3.84(3H,s), 3.69
(2H,d,J=5.4Hz), 1.36(9H,s)。

実施例 1 (7)

15 N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
ル] -D- バリン・ t - ブチルエステル

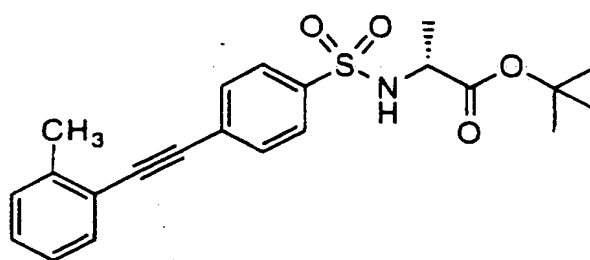


NMR (CDCl₃) : δ 7.80(2H,d,J=8.2Hz), 7.59(2H,d,J=8.2Hz), 7.43(2H,d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.13(1H,d,J=9.5Hz), 3.63(1H,dd,J=9.5, 5.1Hz), 2.38(3H,s), 2.04(1H,m), 1.24(9H,s), 1.00(3H,d,J=6.4Hz), 0.84(3H,d,J=6.4Hz)。

5

実施例 1 (8)

N- [4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニン・t-ブチルエステル



10

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

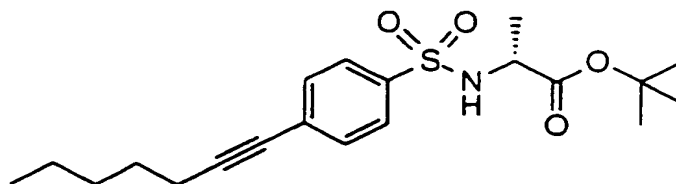
NMR (CDCl₃) : δ 7.83(2H,d,J=8.5Hz), 7.62(2H,d,J=8.5Hz), 7.55-7.15(4H,m), 5.30(1H,d,J=8.4Hz), 3.88(1H,dt,J=7.2,8.4Hz), 2.51(3H,s), 1.36(3H,d,J=7.2Hz), 1.32(9H,s)。

15

実施例 1 (9)

N- [4 - (1 - ヘプテニル) フェニルスルホニル] -D-アラニン・t-ブチルエステル

20

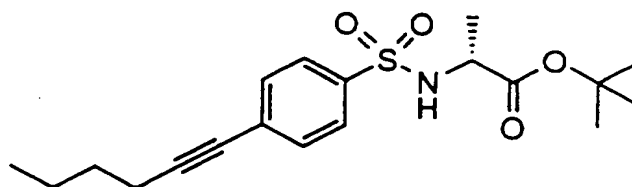


TLC : R_f 0.36 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.69(2H,d,J=8.0Hz), 7.40(2H,d,J=8.0Hz), 5.11-
 5.23(1H,br.), 3.61-3.87(1H,m), 2.36(2H,t,J=7.0Hz), 1.14-1.63 (6H,m), 1.33
 (3H,d,J=7.0Hz), 1.28(9H,s), 0.89(2H,t,J=7.0Hz)。

実施例 1 (10)

N- [4 - (1 - ヘキシニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン ・ t
 10 - ブチルエステル

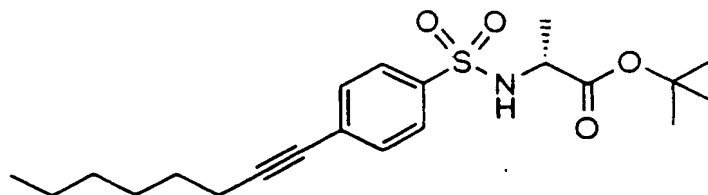


TLC : R_f 0.40 (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 7.69(2H,d,J=9.0Hz), 7.41(2H,d,J=9.0Hz), 5.11-
 5.23(1H,br.), 3.70-3.87(1H,m), 2.37(2H,t,J=7.0Hz), 1.33-1.62 (4H,m), 1.29
 (3H,d,J=7.0Hz), 1.24(9H,s), 0.89(2H,t,J=7.0Hz)。

実施例 1 (11)

20 N- [4 - (1 - オクチニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン ・ t
 - ブチルエステル

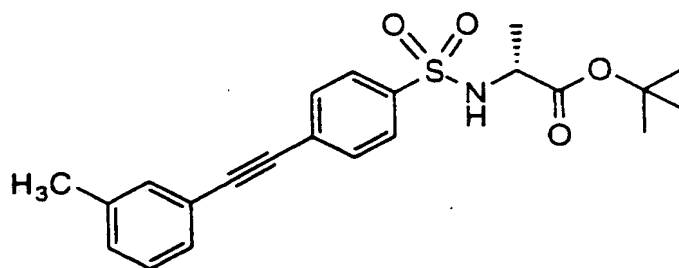


TLC: R_f 0.50 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1);

NMR (CDCl₃): δ 7.74(2H,d,J=8.0Hz), 7.46(2H,d,J=8.0Hz),
 5 5.22(1H,d,J=8.0Hz), 3.72-3.92(1H,m), 2.40(2H,t,J=7.0Hz), 1.13-1.68(8H,m),
 1.33(3H,d,J=7.0Hz), 1.28(9H,s), 0.89(2H,t,J=7.0Hz)。

実施例 1 (12)

N-[4-[2-(3-メチルフェニル)エチニル]フェニル]フェニルスルホニ
 10 ル]-D-アラニン・tert-ブチルエステル

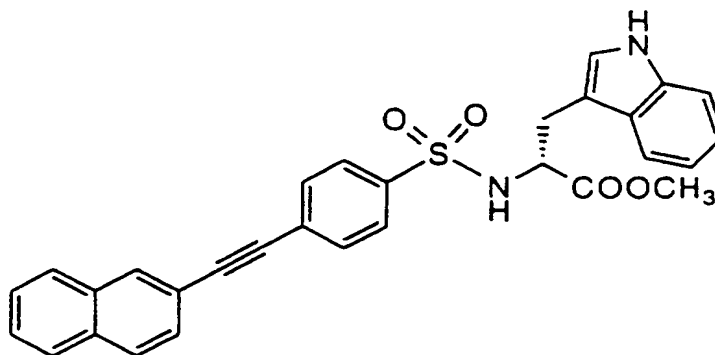


TLC: R_f 0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1);

15 NMR (CDCl₃): δ 7.82(2H,d,J=8.6Hz), 7.62(2H,d,J=8.6Hz), 7.40-
 7.15(4H,m), 5.26(1H,d,J=8.6Hz), 3.88(1H,dt,J=7.2,8.6Hz), 2.36(3H,s), 1.36
 (3H,d,J=7.2Hz), 1.31(9H,s)。

実施例 1 (13)

N- [4 - [2 - (2 - ナフチル) エチニル] フェニルスルホニル] -D
-トリプトファン・メチルエステル



5

TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

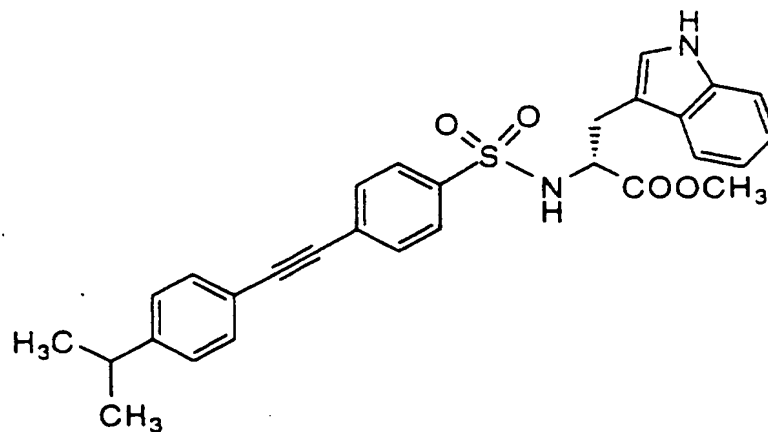
NMR (CDCl₃) : δ 8.32-7.98(2H,m), 7.95-7.75(3H,m), 7.68(1H,d,
J=7.7Hz), 7.62-7.40(6H,m), 7.38-6.90(5H,m), 5.18(1H,d,J=8.8Hz), 4.36-4.20

10 (1H,m), 3.49(3H,s), 3.36-3.15(2H,m)。

実施例 1 (14)

N- [4 - [2 - (4 - イソブチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ
ニル] -D-トリプトファン・メチルエステル

15



TLC: R_f 0.35 (クロロホルム: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.05(1H,s), 7.65(2H,d,J=8.0Hz), 7.55-7.38(5H,m),

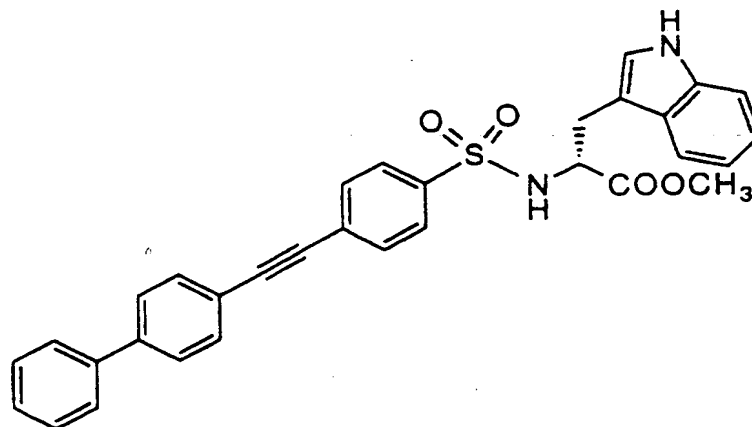
7.36-6.95(6H,m), 5.17(1H,d,J=9.0Hz), 4.35-4.20(1H,m), 3.48(3H,s), 3.38-

5 3.10(2H,m), 3.02-2.82(1H,m), 1.26(6H,d,J=6.7Hz)。

実施例 1 (15)

N- [4- [2- (1, 1'-ビフェニル-4 イル) エチニル] フェニル
スルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル

10



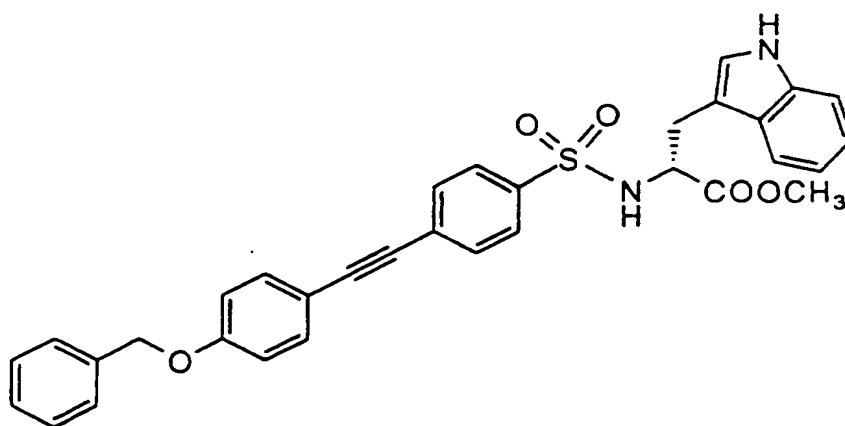
TLC: R_f 0.35 (クロロホルム: 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 10.82(1H,s), 8.60(1H,d,J=8.4Hz), 7.78(2H,d,J=8.6Hz), 7.68(2H,d,J=8.6Hz), 7.63-7.25(14H,m), 7.14-6.90(3H,m), 4.12-3.95(1H,m), 3.38(3H,s), 3.09(1H,dd,J=6.8,14.2Hz), 2.92 (1H,dd, J=8.0, 14.2Hz)。

5

実施例 1 (16)

N-[4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル



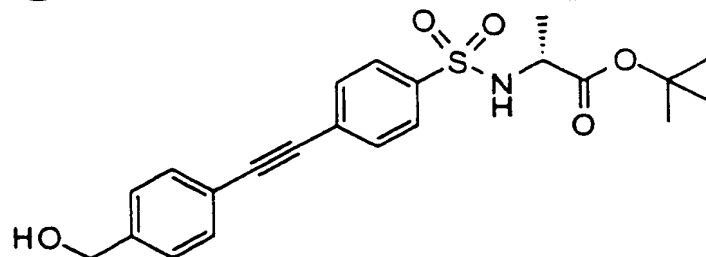
10

TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 10.82(1H,s), 8.58(1H,d,J=6.4Hz), 7.62-7.22(13H,m), 7.16-6.82(5H,m), 5.16(2H,s), 4.12-3.92(1H,m), 3.36(3H,s), 15 - 3.08(1H,dd,J=6.4,14.6Hz), 2.91(1H,dd,J=7.4,14.6Hz)。

実施例 1 (17)

N-[4-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン・L-ブチルエステル

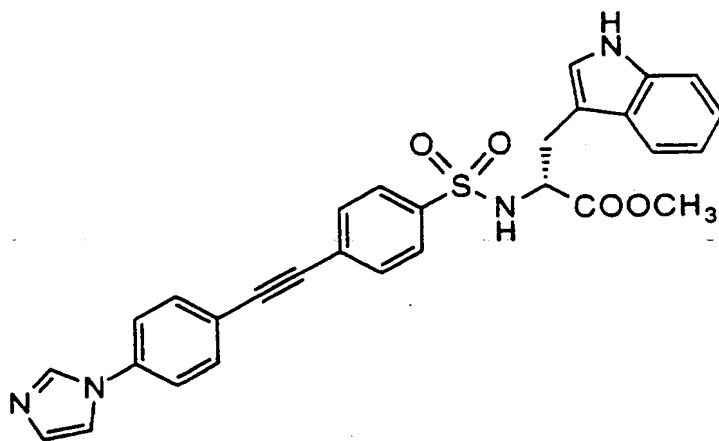


TLC : R f 0.41 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.82(2H,d,J=8.5Hz), 7.62(2H,d,J=8.5Hz), 7.54(2H,
5 d,J=8.1Hz), 7.38(2H,d,J=8.1Hz), 5.29(1H,d,J=8.4Hz), 4.74(2H,d, J=5.0Hz),
3.96-3.80(1H,m), 1.90-1.74(1H,m), 1.36(3H,d,J=7.1Hz), 1.31(9H, s)。

実施例 1 (18)

N - [4 - [2 - (4 - イミダゾリルフェニル) エチニル] フェニルスル
10 ホニル] - D - トリプトファン・メチルエステル



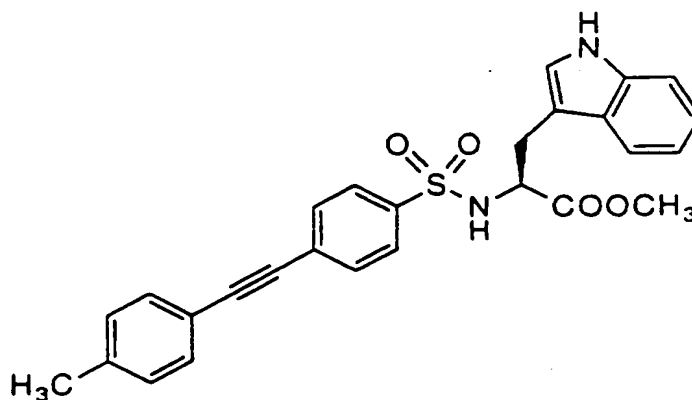
TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 95 : 5) ;

15 NMR (CDCl₃) : δ 8.18(1H,s), 7.90(1H,s), 7.80-7.60(4H,m), 7.58-
7.00(11H,m), 5.29(1H,d,J=8.4Hz), 4.37-4.20(1H,m), 3.49(3H,s), 3.40-

3.10(2H,m)。

実施例 1 (19)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
5 ル] - L - トリプトファン・メチルエステル

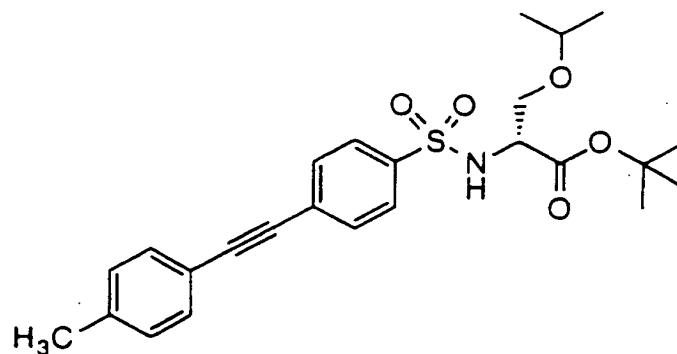


T L C : R f 0.34 (クロロホルム : 酢酸エチル = 9 : 1) ;

10 N M R (DMSO- d_6) : δ 10.83(1H,s), 8.60(1H,d,J=8.8Hz), 7.59
(2H,d,J=8.8Hz), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.49(2H,d,J=8.2Hz), 7.36-7.22 (4H,m),
7.10-6.90(3H,m), 4.08-3.94(1H,m), 3.36(3H,s), 3.07(1H,dd,J=6.8,14.4Hz),
2.90(1H,dd,J=8.0,14.4Hz), 2.35(3H,s)。

15 実施例 1 (20)

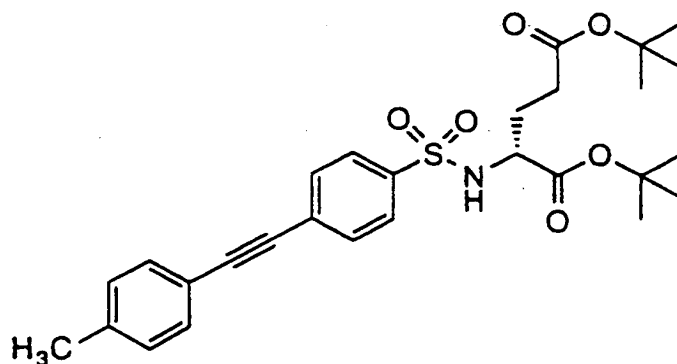
N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
ル] - 3 - t - ブトキシ-D-プロピオン酸・t-ブチルエステル



N M R (CDCl₃) : δ 7.82(2H,d,J=8.2Hz), 7.60(2H,d,J=8.2Hz), 7.43
 (2H,d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.47(1H,d,J=9.5Hz), 4.00(1H,dt,J=9.5,
 5 3.2Hz), 3.69(1H,dd,J=3.2,8.0Hz), 3.52(1H,dd,J=3.2,8.0Hz), 2.38(3H,s), 1.32
 (9H, s), 1.10(9H,s)。

実施例 1 (21)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
 10 ル] - D - グルタミン酸・ジ-tert-ブチルエステル

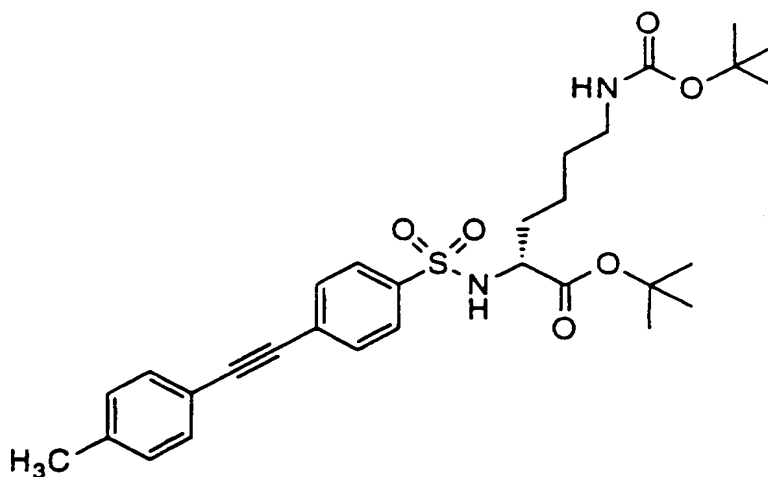


N M R (CDCl₃) : δ 7.79(2H,d,J=8.2Hz), 7.58(2H,d,J=8.2Hz), 7.43
 15 (2H,d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.24(1H,d,J=9.5Hz), 3.83(1H,m),

3.08(2H,m), 2.5-2.3(5H,m), 2.04(1H,m), 1.77(1H,m), 1.45(9H,s), 1.27(9H,s)。

実施例 1 (22)

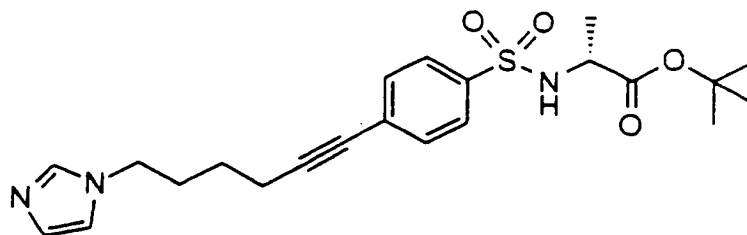
N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
5 ル] - t - ブトキシカルボニル - D - リジン ・ t - ブチルエステル



NMR (CDCl₃) : δ 7.80(2H,d,J=8.2Hz), 7.60(2H,d,J=8.2Hz), 7.43(2H,
10 d,J=8.5Hz), 7.17(2H,d,J=8.5Hz), 5.23(1H,d,J=9.5Hz), 4.56(1H,m), 3.77(1H,
m), 3.08(2H,m), 2.38(3H,s), 1.9-1.3(6H,m), 1.45(9H,s), 1.26(9H,s)。

実施例 1 (23)

N- [4 - (6 - イミダゾリル - 1 - ヘキシニル) フェニルスルホニル]
15 - D - アラニン ・ t - ブチルエステル

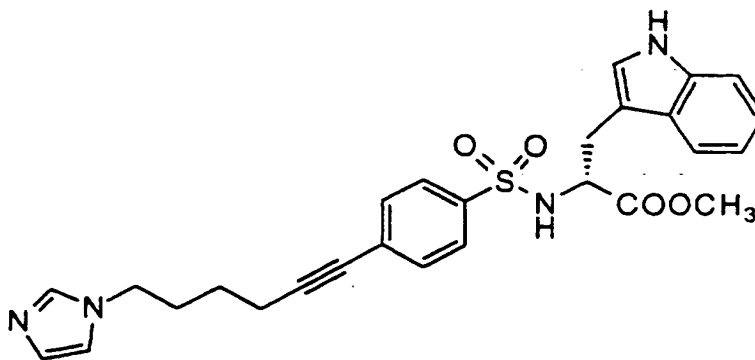


TLC : R f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.76(2H,d,J=8.3Hz), 7.50(1H,s), 7.46(2H,
5 d,J=8.3Hz), 7.08(1H,s), 6.93(1H,s), 5.36(1H,d,J=8.5Hz), 4.01(2H,t,J=6.9Hz),
3.95-3.78(1H,m), 2.46(2H,t,J=6.5Hz), 2.10-1.85(2H,m), 1.70-1.50(2H,m),
1.35(3H,d,J=7.2Hz), 1.30(9H,s)。

実施例 1 (24)

10 N- [4 - (6 - イミダゾリル - 1 - ヘキシニル) フェニルスルホニル]
-D-トリプトファン・メチルエステル



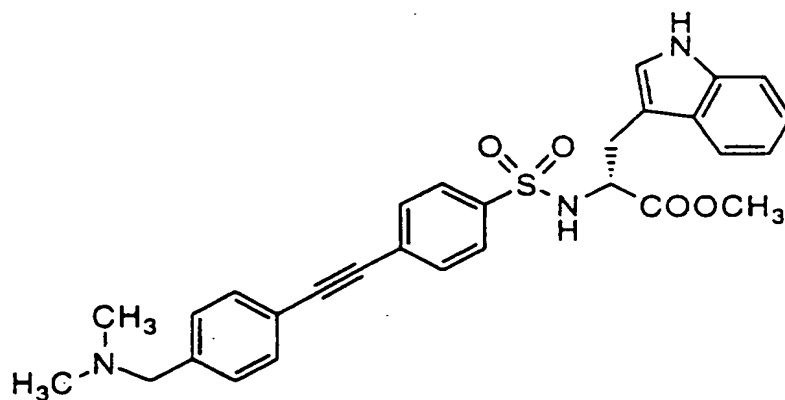
15 TLC : R f 0.52 (クロロホルム : メタノール = 85 : 15) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.83(1H,s), 8.55(1H,s), 7.63(1H,s), 7.52
(2H,d,J=8.4Hz), 7.38(2H,d,J=8.4Hz), 7.33-7.23(2H,m), 7.19-7.14(1H,m),

7.10-6.82(4H,m), 4.12-3.88(3H,m), 3.06(1H,dd,J=7.0,14.0Hz), 2.93(1H,dd,J=7.8,14.0Hz), 2.60-2.40(2H,m), 2.00-1.75(2H,m), 1.60-1.38(2H,m)。

実施例 1 (25)

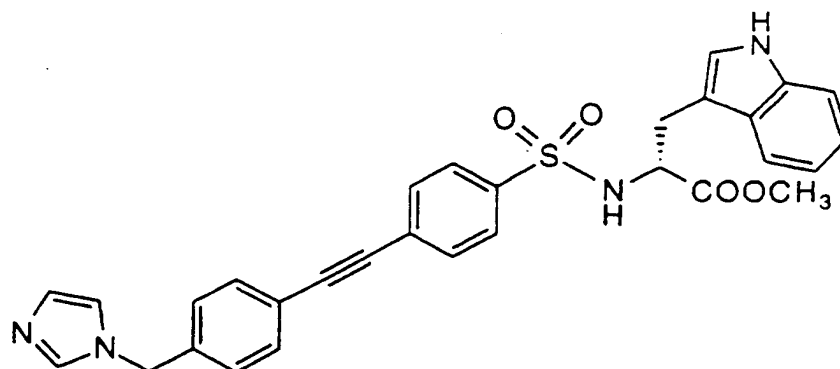
- 5 N- [4 - [2 - (4 - ジメチルアミノメチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル



- 10 TLC : R_f 0.28 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;
NMR (CDCl₃) : δ 8.20-8.10(1H,br.), 7.65(2H,d,J=8.5Hz), 7.55-7.40 (5H,m), 7.32(2H,d,J=8.5Hz), 7.35-6.95(4H,m), 5.30-5.00(1H,br.), 4.40-4.10 (1H,m), 3.48(3H,s), 3.42(2H,s), 3.24(2H,d,J=6.0Hz), 2.25(6H,s)。

15 実施例 1 (26)

N- [4 - [2 - [4 - (1 - イミダゾリルメチル) フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル



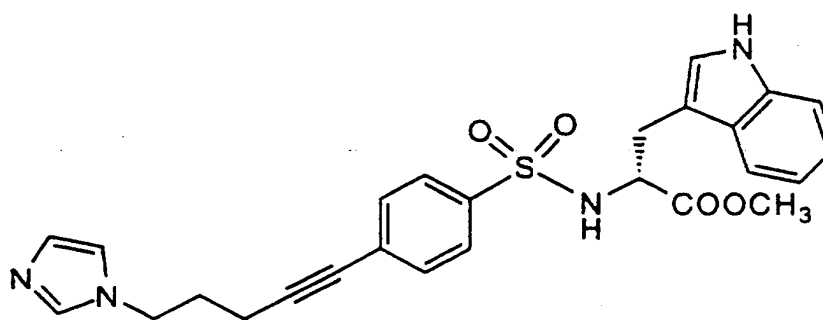
TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.83(1H, s), 8.60(1H, d, J=7.5Hz), 7.77(1H, m),

- 5 7.65-7.50(6H, m), 7.30(4H, d, J=8.0Hz), 7.21(1H, t, J=1.0Hz), 7.10-6.90 (4H, m), 5.26(2H, s), 4.10-3.90(1H, m), 3.34(3H, s), 3.08(1H, dd, J=7.0, 14.0Hz), 2.81(1H, dd, J=7.5, 14.0Hz)。

実施例 1 (27)

- 10 N- [4 - [5 - (1-イミダゾリル) - 1-ペンチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン・メチルエステル



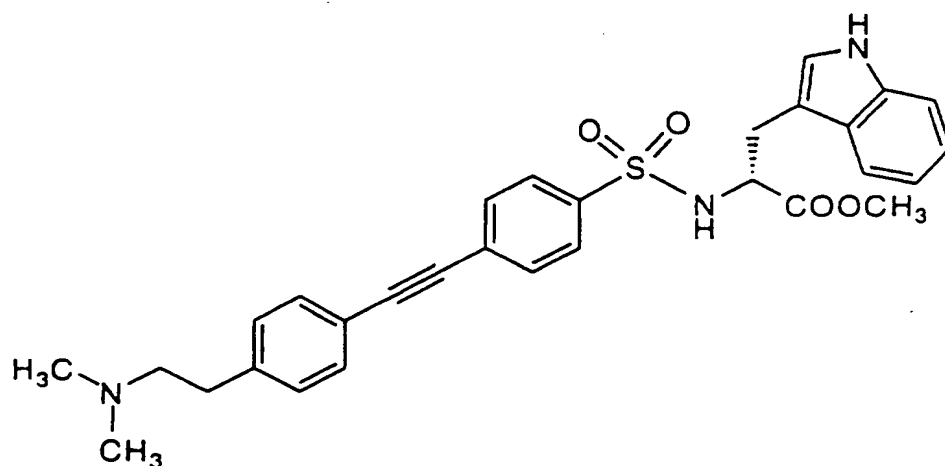
- 15 TLC : R_f 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.80-8.75(1H, br.s), 7.62-7.52(3H, m), 7.44(1H, d, J=7.6Hz), 7.40-7.28(3H, m), 7.22-7.02(3H, m), 7.00-6.92(2H, m), 5.39(1H, d, J=7.0Hz), 4.34-4.20(1H, m), 4.16(2H, t, J=6.6Hz), 3.50(3H, s), 3.32-3.14(2H,

m), 2.44(2H, t, J=6.6Hz), 2.16-2.00(2H, m)。

実施例 1 (28)

N-[4-[2-[4-(2-ジメチルアミノエチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

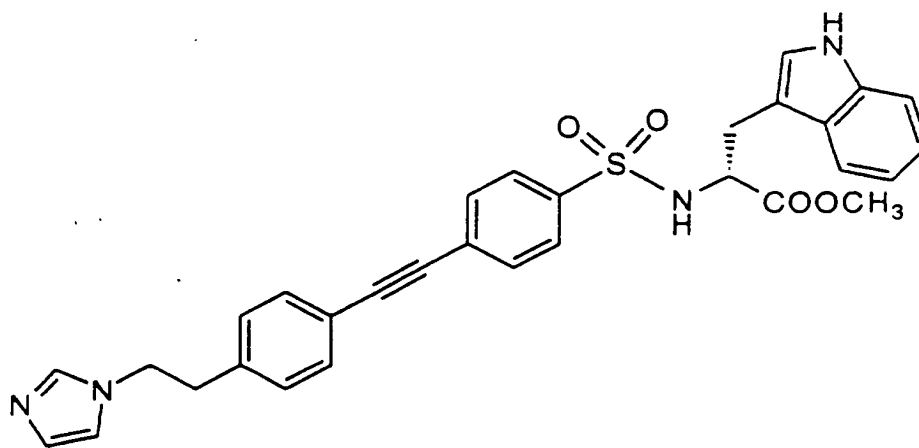


TLC: R_f 0.24 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 10.84(1H, s), 8.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.65-6.90(13H, m), 4.10-3.90(1H, m), 3.36(3H, s), 3.08(1H, dd, J=7.0, 14.5Hz), 2.91(1H, dd, J=7.5, 14.5Hz), 2.80-2.35(4H, m), 2.19(6H, s)。

実施例 1 (29)

N-[4-[2-[4-[2-(1-イミダゾリル)エチル]フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

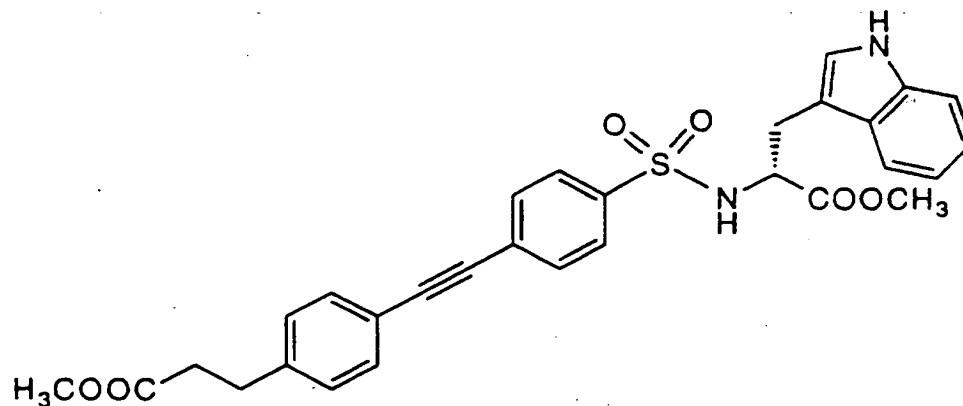


TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=100:10:1);

- 5 NMR(DMSO-d₆): δ 10.84(1H, s), 8.61(1H, d, J=8.5Hz), 7.65-7.45(7H, m), 7.31(2H, d, J=8.0Hz), 7.24(2H, d, J=8.0Hz), 7.30-6.70(5H, m), 4.23(2H, t, J=7.0Hz), 4.10-3.90(1H, s), 3.36(3H, s), 3.20-3.00(3H, m), 2.91(1H, dd, J=8.0, 14.5Hz)。

10 実施例 1 (30)

N-[4-[2-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル



15

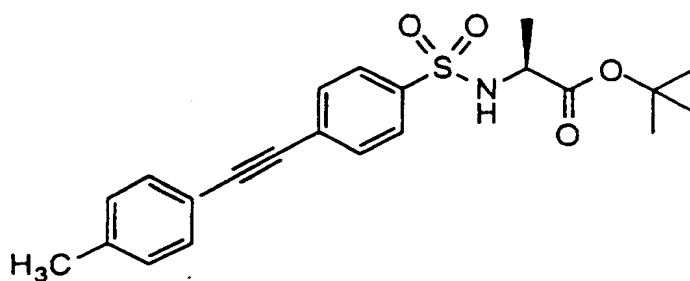
TLC: Rf 0.46 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 8.08(1H, s), 7.66(2H, d, J=8.5Hz), 7.52-7.40(5H, m),
7.34(1H, d, J=8.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.5Hz), 7.2-7.0(3H, m), 5.18(1H, d,
J=9.0Hz), 4.28(1H, dt, J=9.0, 5.5Hz), 3.68(3H, s), 3.48(3H, s), 3.25(2H, d,
J=5.5Hz), 2.98(2H, t, J=7.5Hz), 2.65(2H, t, J=7.5Hz)。

実施例 1 (31)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
ル] - L - アラニン ・ t - ブチルエステル

10

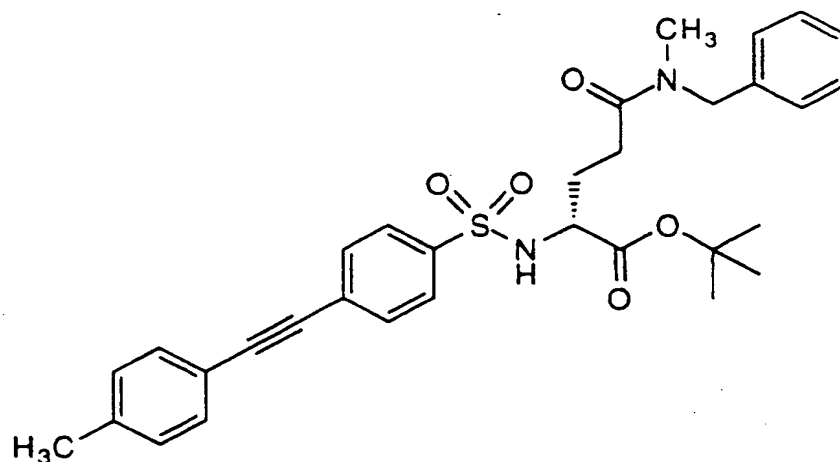


TLC: Rf 0.39 (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃): δ 7.82(2H, d, J=8.8Hz), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(2H,
d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 5.25(1H, d, J=8.4Hz), 3.96-3.78(1H, m),
2.38(3H, s), 1.36(3H, d, J=7.4Hz), 1.31(9H, s)。

実施例 1 (32)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
ル] - N' - メチル - N' - ベンジル - D - グルタミン ・ t - ブチルエス
テル



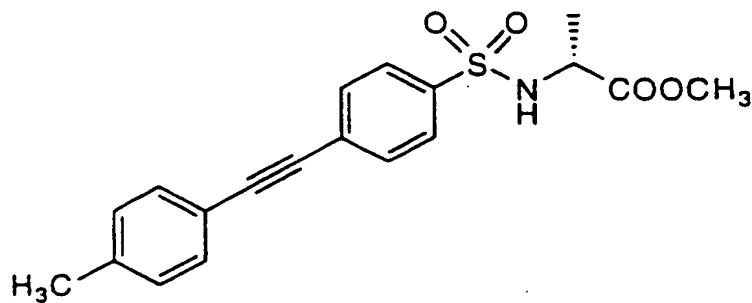
TLC : R_f 0.46 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.80 and 7.79 (total 2H, d and d, J=8.8 and 8.8Hz), 7.59
 5 and 7.58 (total 2H, d and d, J=8.8 and 8.8Hz), 7.44 (2H, d, J=8.0Hz), 7.40-7.22
 (4H, m), 7.22-7.14 (3H, m), 5.49 and 5.44 (total 1H, d and d, J=9.2 and 9.8Hz),
 4.62 and 4.53 (total 2H, s and s), 3.95-3.75 (1H, m), 2.97 and 2.93 (total 3H, s
 and s), 2.70-2.42 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.34-2.10 (1H, m), 1.96-1.74 (1H, m),
 1.27 and 1.25 (total 9H, s and s)。

10

実施例 1 (33)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
 ル] -D-アラニン・メチルエステル



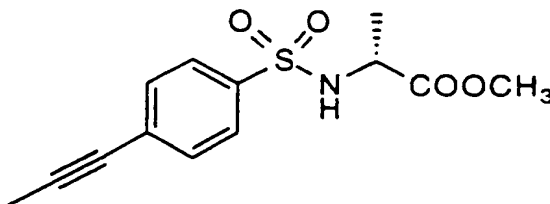
15

TLC : R_f 0.39 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.81(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(2H, d, J=8.8Hz), 7.44(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 5.27(1H, d, J=8.6Hz), 4.10-3.93(1H, m), 3.56(3H, s), 2.38(3H, s), 1.40(3H, d, J=7.0Hz)。

5 実施例 1 (34)

N- [4 - (1 - プロピニル) フェニルスルホニル] -D-アラニン・メチルエステル



10

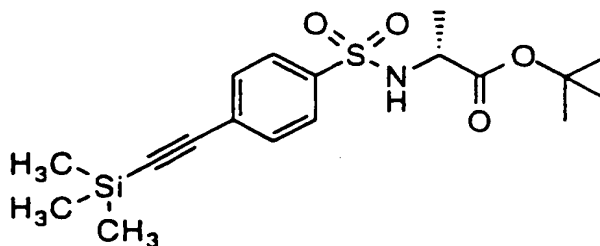
TLC : Rf 0.38 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.4Hz), 5.21(1H, br.d, J=8.4Hz), 3.99(1H, dq, J=8.4, 7.2Hz), 3.55(3H, s), 2.08(3H, s), 1.39(3H, d, J=7.2Hz)。

15

参考例 3

N- [4 - (トリメチルシリルエチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニン・t-ブチルエステル



20

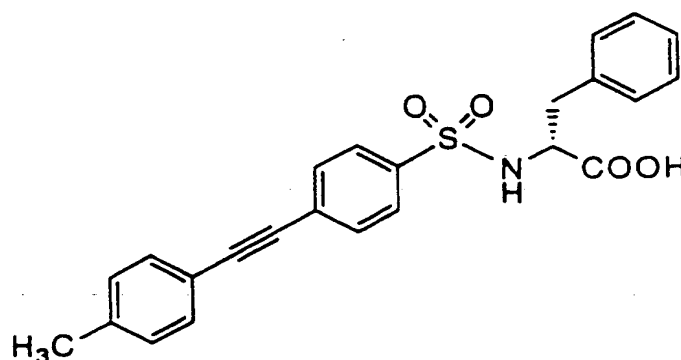
参考例 1 と同様にして製造した、N-(4-ブロモフェニルスルホニル)-D-アラニン・t-ブチルエステルとトリメチルシリルアセチレンを用いて、実施例 1 と同様の操作をして、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 T L C : R f 0.20 (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.71(2H,d,J=8.0Hz), 7.48(2H,d,J=8.0Hz), 5.18
(1H,d,J=8.0Hz), 3.78(1H,dq,J=8.0,7.0Hz), 1.28(3H,d,J=7.0Hz), 1.25(9H, s),
0.26(9H, s)。

10 実施例 2

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-フェニルアラニン



15

実施例 1 で製造した化合物 (90 mg) のトリフルオロ酢酸 (1 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、次の物性値を有する標題化合物 (80 mg) を得た。

T L C : R f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 100 :
20 10 : 1 : 1) ;

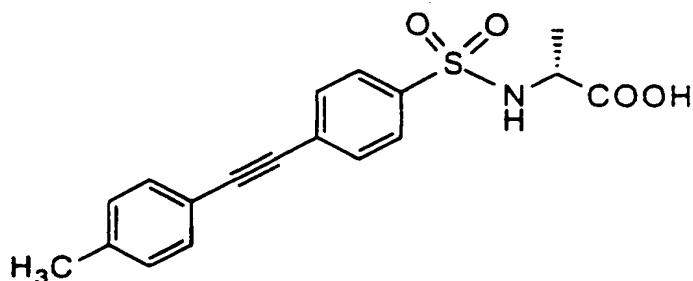
NMR (CDCl_3) : δ 7.63(2H,d,J=8.8Hz), 7.55(2H,d,J=8.8Hz), 7.43(2H,d,J=8.0Hz), 7.30-7.00(7H,m), 5.06(1H,d,J=9.0Hz), 4.24(1H,m), 3.13(1H,dd,J=13.7Hz,5.1Hz), 3.01(1H,dd,J=13.7Hz,6.6Hz), 2.39(3H,s)。

5 実施例 2 (1) ~ 2 (47)

実施例 1 (1) ~ 1 (25) および参考例 3 で製造した化合物、実施例 1 (26) ~ 1 (32)、1 (34) または相当する化合物を用いて、実施例 2 と同様の操作 (酸性条件化における脱保護; 例えば、トリフルオロ酢酸、塩化水素のジオキサンまたは酢酸エチル溶液、水酸化リチウムのジオキサン溶液、トリメチルシリルクロライドおよびヨウ化ナトリウム溶液) またはそれと同じ目的の操作 (例えば、アルカリ加水分解) を行ない、以下の化合物を得た。

実施例 2 (1)

N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] - D - アラニン



TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

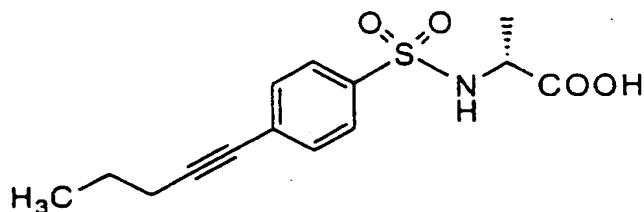
NMR ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 12.90-12.50(1H,br.s), 8.26(1H,d,J=8.0Hz), 7.80(2H,d,J=8.4Hz), 7.69(2H,d,J=8.4Hz), 7.48(2H,d,J=8.0Hz), 7.26(2H,d,

J=8.0Hz), 3.92-3.68(1H,m), 2.35(3H,s), 1.57(3H,d,J=7.0Hz)。

実施例 2 (2)

N- [4- (1-ペンチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニン

5



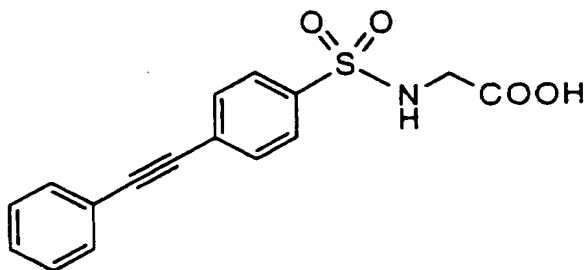
TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール=2:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 7.74(2H,d,J=8.6Hz), 7.52(2H,d,J=8.6Hz),
 10 7.20-6.90(1H,br.s), 3.20(1H,m), 2.44(2H,m), 1.57(2H,m), 1.17(3H,d,
 J=6.8Hz), 1.00(3H,t,J=7.2Hz)。

実施例 2 (3)

N- [4- (2-フェニルエチニル) フェニルスルホニル] グリシン

15

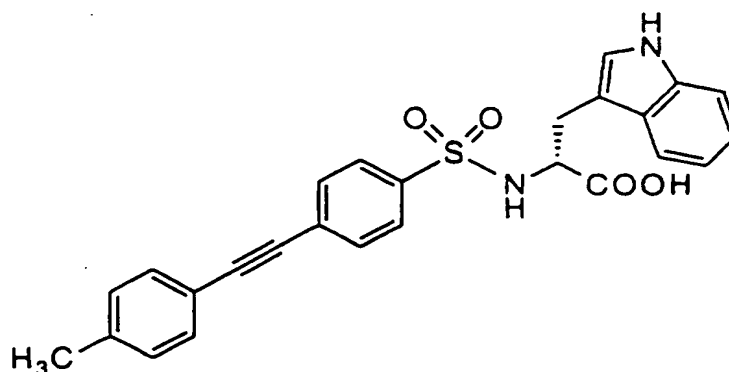


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:
 0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 12.90-12.50(1H, br.s), 8.17(1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.82(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.72(2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.66-7.52(2H, m), 7.50-7.40(3H, m), 3.62(2H, d, $J=6.0$ Hz)。

5 実施例 2 (4)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニル] スルホニル] -D-トリプトファン



10

TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 :

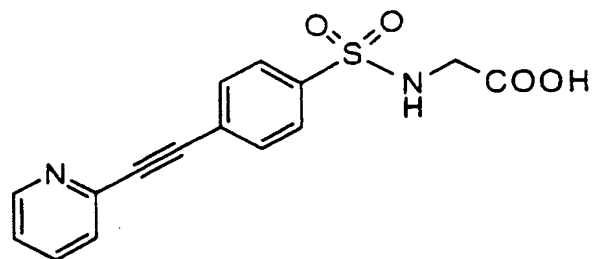
0.1) ;

NMR (DMSO- d_6) : δ 10.72(1H, s), 7.65(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.52(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.47(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.32-7.20(3H, m), 7.14-6.84(3H, m), 3.74-
 15 3.58(1H, m), 3.12(1H, dd, $J=5.4$ Hz, 14.8Hz), 3.03(1H, dd, $J=6.4$ Hz, 14.8Hz), 2.35(3H, s)。

実施例 2 (5)

N- [4 - [2 - (ピリジン-2-イル) エチニル] フェニル] スルホニル] グリシン

20

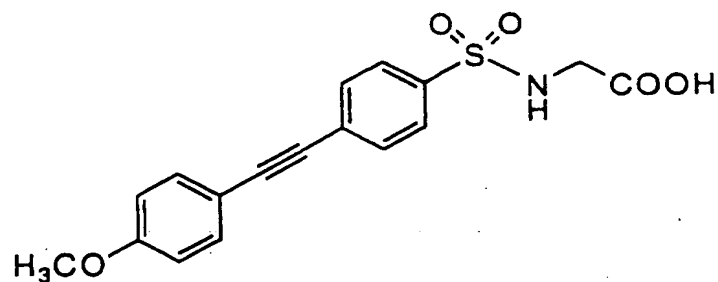


TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

5 NMR (DMSO-d₆) : δ 12.68(1H, br.s), 8.64(1H, m), 8.20(1H, t, J=6.0Hz), 7.90-7.70(6H, m), 7.45(1H, m), 3.63(2H, d, J=6.0Hz)。

実施例 2 (6)

10 N-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エチニル]フェニル]スルホニルグリシン

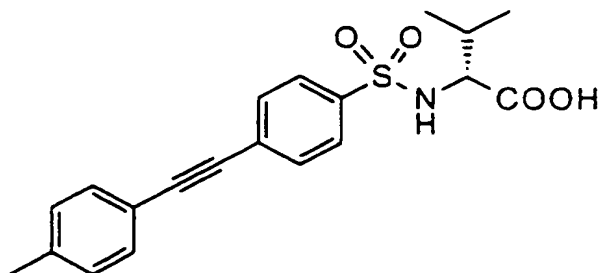


15 TLC: Rf 0.36 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

NMR (CD₃OD+CDCl₃) : δ 7.86(2H, d, J=8.6Hz), 7.63(2H, d, J=8.6Hz), 7.49(2H, d, J=8.8Hz), 6.94(2H, d, J=8.8Hz), 3.85(3H, s), 3.67(2H, s)。

実施例 2 (7)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-バリン



5

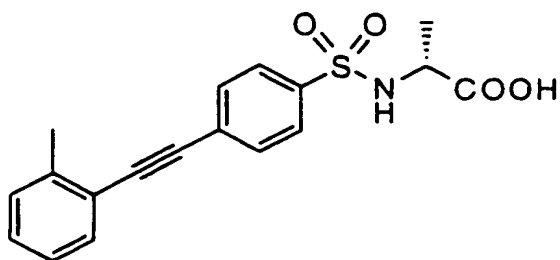
TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 100 : 0.25) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.80(2H,d,J=9.0Hz), 7.59(2H,d,J=9.0Hz), 7.43(2H,d,J=9.0Hz), 7.17(2H,d,J=9.0Hz), 5.18(1H,br.d,J=10Hz), 3.71-3.86(1H,m),

10 2.39(3H,s), 2.00-2.21(1H,m), 0.96(3H,d,J=7.0Hz), 0.86(3H,d,J=7.0Hz)。

実施例 2 (8)

N- [4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニン



15

TLC : R_f 0.35 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 : 水 = 100 :

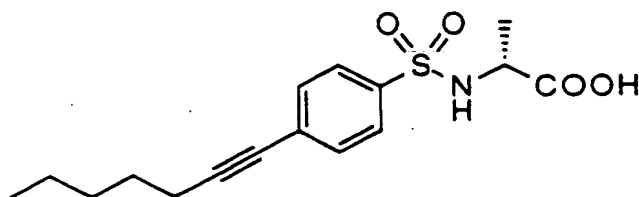
1 0 : 1 : 1) ;

N M R (CDCl₃) : δ 7.81(2H,d,J=8.5Hz), 7.61(2H,d,J=8.5Hz), 7.50
(1H,d,J=7.1Hz), 7.4-7.2(3H,m), 5.33(1H,d,J=8.1Hz), 4.05(1H,m), 2.57(3H,s),
1.44(3H,d,J=7.1Hz)。

5

実施例 2 (9)

N - [4 - [4 - (1 - ヘプテニル)] フェニルスルホニル] - D - アラ
ニン



10

T L C : R f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

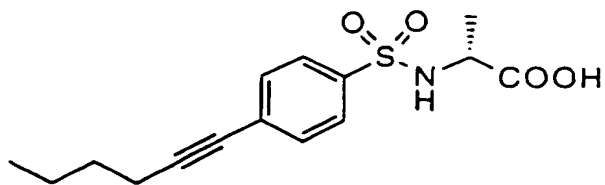
N M R (CDCl₃) : δ 7.72-7.82(2H,m), 7.42-7.53(2H,m), 5.35(1H,d,
J=8.6Hz), 4.03(1H,m), 2.42(2H,t,J=7Hz), 1.42(3H,d,J=7Hz), 1.20-1.72(6H,m),
0.92(3H,t,J=7Hz)。

15

実施例 2 (10)

N - [4 - [4 - (1 - ヘキシニル)] フェニルスルホニル] - D - アラ
ニン

20



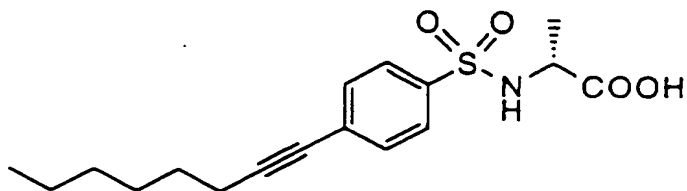
TLC : R_f 0.66 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.76(2H,d,J=8Hz), 7.58(2H,d,J=8Hz), 3.89(1H,q,
5 J=7Hz), 2.43(2H,t,J=7Hz), 1.38-1.64(4H,m), 1.29(3H,d,J=7Hz), 0.95(3H,t,
J=7Hz)。

実施例 2 (11)

N- [4 - (1 - オクチニル) フェニルスルホニル] -D - アラニン

10

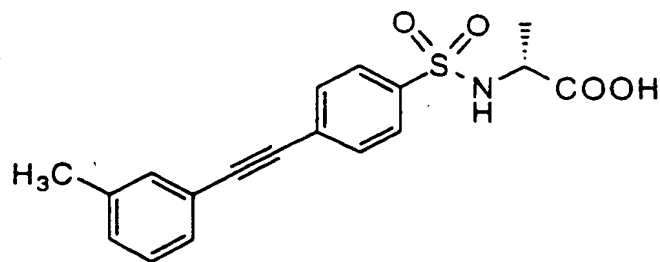


TLC : R_f 0.64 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.70-7.81(2H,m), 7.42-7.53(2H,m), 5.23-5.54(1H,
15 m), 3.90-4.17(1H,m), 2.42(2H,t,J=7Hz), 1.42(3H,d,J=7Hz), 1.22-1.68(8H,m),
0.90(3H,t,J=7Hz)。

実施例 2 (12)

N- [4 - [2 - (3 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
20 ル] -D - アラニン

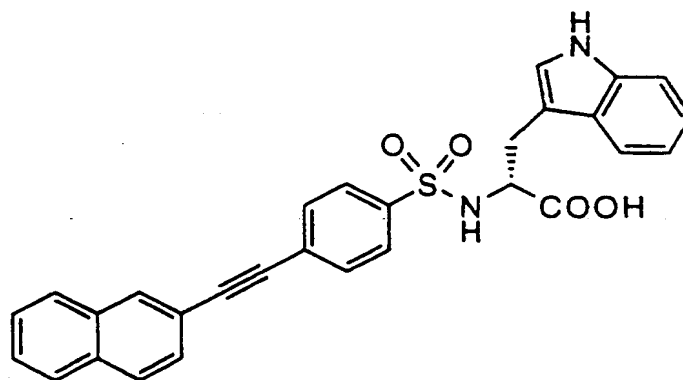


TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=100:10:1:1);

5 NMR (CDCl₃): δ 7.81(2H,d,J=8.5Hz), 7.58(2H,d,J=8.5Hz), 7.35-7.15(4H,m), 5.75(1H,br), 4.00(1H,m), 2.34(3H,s), 1.37(3H,d,J=7.1Hz)。

実施例 2 (13)

10 N-[4-[2-(2-ナフチル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



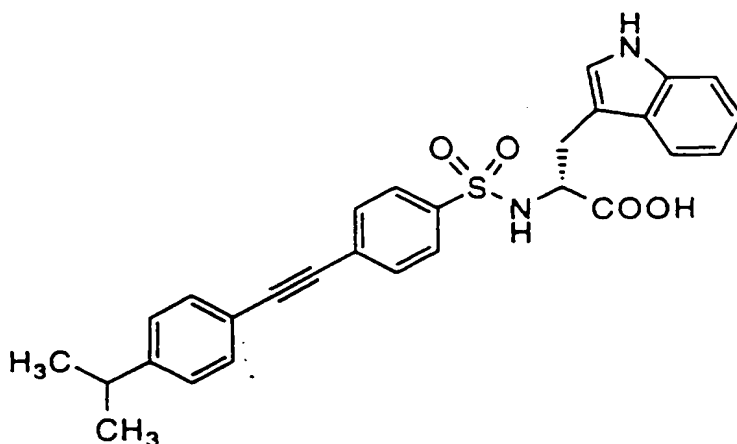
15 TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR (DMSO-d₆): δ 12.90-12.40(1H,br), 10.80(1H,s), 8.37(1H,d,J=7.6Hz), 8.24(1H,s), 8.05-7.90(3H,m), 7.68-7.50(7H,m), 7.40-7.28(2H,m),

7.12-6.88(3H,m), 4.02-3.86(1H,m), 3.10(1H,dd,J=14.4,5.8Hz), 2.88(1H,dd,
J=14.4,8.2Hz)。

実施例 2 (14)

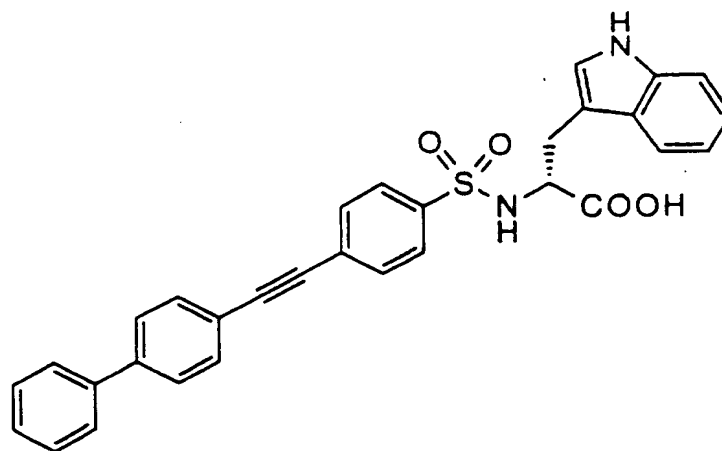
- 5 N- [4- [2- (4-イソブチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ
ニル] -D-トリプトファン



- 10 TLC : R_f 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 :
1) ;
NMR (DMSO-d₆) : δ 13.30-12.00(1H,br), 10.80(1H,s), 8.34(1H,d,
J=8.6Hz), 7.56(2H,d,J=8.6Hz), 7.47(2H,d,J=8.6Hz), 7.50-7.40 (2H,m), 7.40-
7.28(4H,m), 7.10-6.88(3H,m), 4.02-3.86(1H,m), 3.08 (1H,dd,J=15.0,5.6Hz),
15 2.99-2.80(2H,m), 1.22(6H,d,J=6.8Hz)。

実施例 2 (15)

N- [4- [2- (1, 1'-ビフェニル-4-イル) エチニル] フェニ
ルスルホニル] -D-トリプトファン

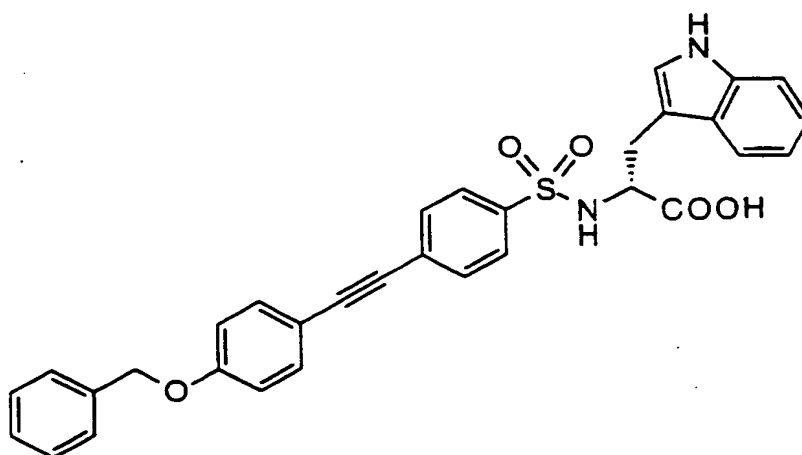


TLC: R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

5 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.50-12.00(1H, br), 10.80(1H, s), 8.34 (1H, d, J=8.6Hz), 7.82-7.28(15H, m), 7.14-6.90(3H, m), 4.04-3.88(1H, m), 3.10 (1H, dd, J=14.8, 6.0Hz), 2.89(1H, dd, J=14.8, 8.4Hz)。

実施例 2 (16)

10 N-[4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン



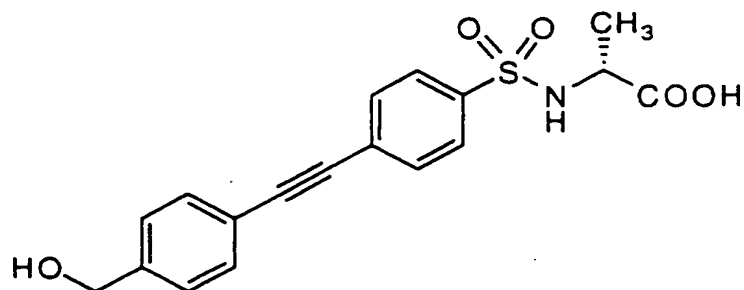
TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 13.50-12.00(1H, br), 10.80(1H, s), 8.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.64-7.22(13H, m), 7.18-6.84(5H, m), 5.16(2H, s), 4.02-3.88(1H, m), 3.09(1H, dd, J=14.4, 6.6Hz), 2.88(1H, dd, J=14.4, 8.0Hz)。

実施例 2 (17)

N- [4- [2- (4-ヒドロキシメチルフェニル) エチニル] フェニル
スルホニル] -D-アラニン

10

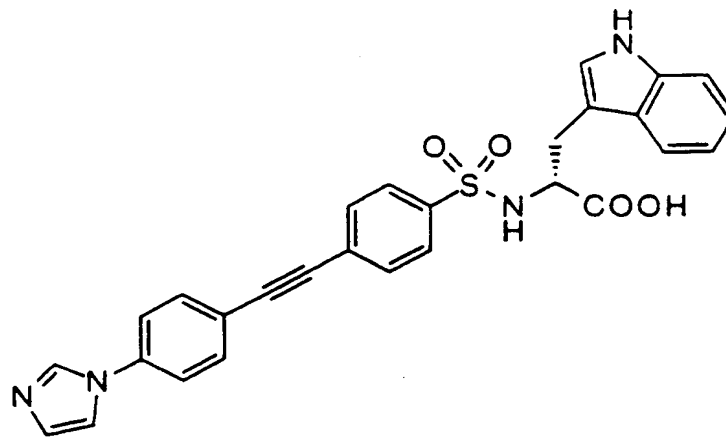


TLC : R_f 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

15 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.20-12.00(1H, br), 8.27(1H, d, J=8.4Hz), 7.81(2H, d, J=8.6Hz), 7.71(2H, d, J=8.6Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz), 7.39(2H, d, J=8.4Hz), 4.54(2H, s), 3.90-3.74(1H, m), 1.18(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例 2 (18)

20 N- [4- [2- (4-イミダゾリルフェニル) エチニル] フェニル
スルホニル] -D-トリプトファン

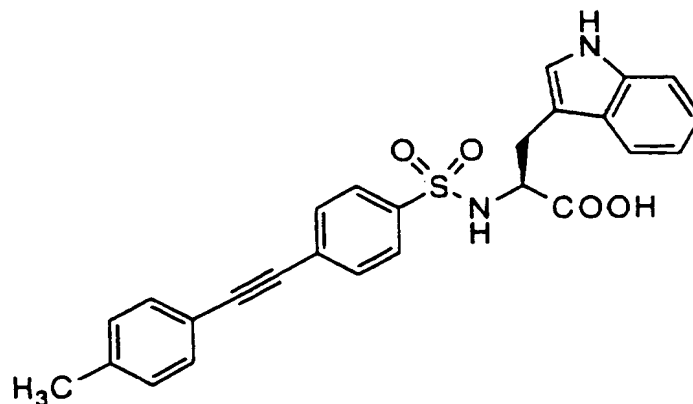


TLC : R_f 0.23 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d₆) : δ 13.50-11.50(1H, br), 10.80(1H, s), 8.60-8.20 (1H, br), 8.00-7.65(6H, m), 7.59(2H, d, J=8.6Hz), 7.52(2H, d, J=8.6Hz), 7.40-7.24(2H, m), 7.24-6.85(4H, m), 4.02-3.82(1H, m), 3.09(1H, dd, J=14.0, 5.2Hz), 2.89(1H, dd, J=14.0, 8.0Hz)。

10 実施例 2 (19)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニル] スルホニル] - L - トリプトファン

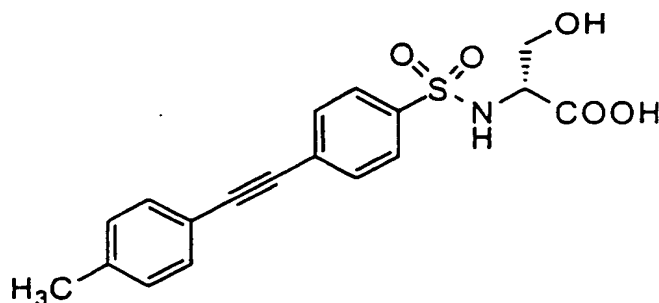


TLC : R_f 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 13.20-12.20(1H, br), 10.80(1H, s), 8.35
(1H, d, J=8.6Hz), 7.56(2H, d, J=8.6Hz), 7.52-7.43(4H, m), 7.39-7.22(4H, m),
5 7.10-6.90(3H, m), 4.02-3.82(1H, m), 3.08(1H, dd, J=14.4, 5.8Hz), 2.88(1H, dd,
J=14.4, 8.2Hz), 2.37(3H, s)。

実施例 2 (20)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
10 ル] -D-セリン

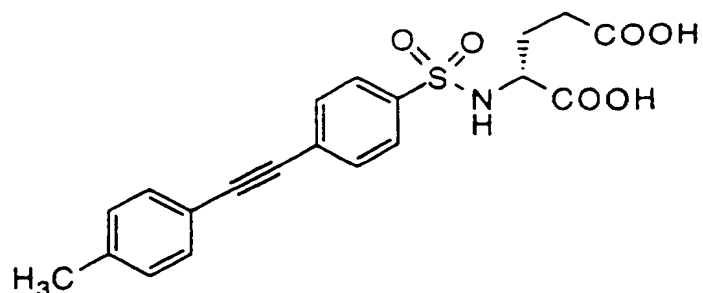


TLC : R_f 0.69 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;

15 NMR (CD₃OD+DMSO-d₆) : δ 7.86(2H, d, J=9.0Hz), 7.64(2H,
d, J=9.0Hz), 7.43(2H, d, J=9.0Hz), 7.23(2H, d, J=9.0Hz), 3.52-3.82(3H, m), 2.39
(3H, s)。

実施例 2 (21)

20 N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
ル] -D-グルタミン酸

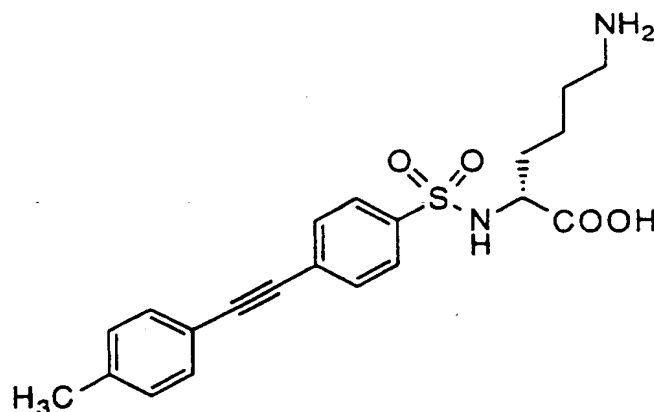


TLC : R_f 0.62 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 20 : 1) ;

NMR (CD₃OD) : δ 7.82(2H,d,J=9.0Hz), 7.61(2H,d,J=9.0Hz), 7.42
 5 (2H,d,J=9.0Hz), 7.23(2H,d,J=9.0Hz), 3.84-4.00(1H,m), 2.36(2H,s), 2.40(2H,
 t,J=6.0Hz), 1.45-2.18(1H,m), 1.71-1.94(1H,m)。

実施例 2 (22)

N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ
 10 ル] - D - リジン



TLC : R_f 0.27 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 8 : 1 : 1) ;

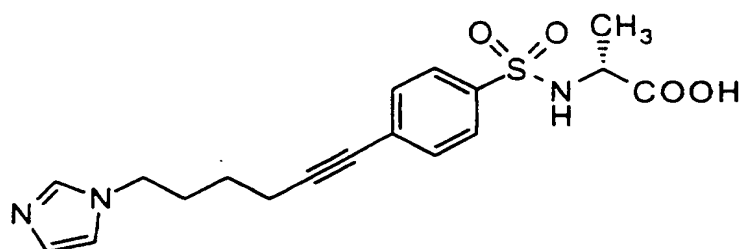
15 NMR (CD₃OD) : δ 7.84(2H,d,J=9.0Hz), 7.63(2H,d,J=9.0Hz), 7.43
 (2H,d,J=9.0Hz), 7.21(2H,d,J=9.0Hz), 3.78-3.94(1H,m), 2.89(2H,t,J=8.0Hz),

1.39-1.94(6H,m)。

実施例 2 (23)

N- [4- (6-イミダゾリル-1-ヘキシニル) フェニルスルホニル]

5 -D-アラニン



10 TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

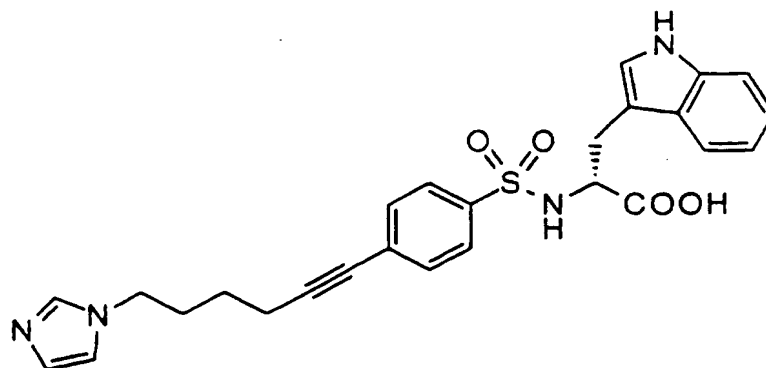
NMR (DMSO-d₆) : δ 9.02(1H,s), 8.21(1H,d,J=8.6Hz), 7.74(2H,d,J=8.6Hz), 7.73-7.68(1H), 7.60-7.56(1H), 7.53(2H,d,J=8.6Hz), 4.24(2H,t,J=7.0Hz), 3.84-3.68(1H,m), 2.60-2.44(2H), 2.02-1.86(2H,m), 1.62-1.42(2H,m), 1.15(3H,d,J=7.2Hz)。

15

実施例 2 (24)

N- [4- (6-イミダゾリル-1-ヘキシニル) フェニルスルホニル]

-D-トリプトファン

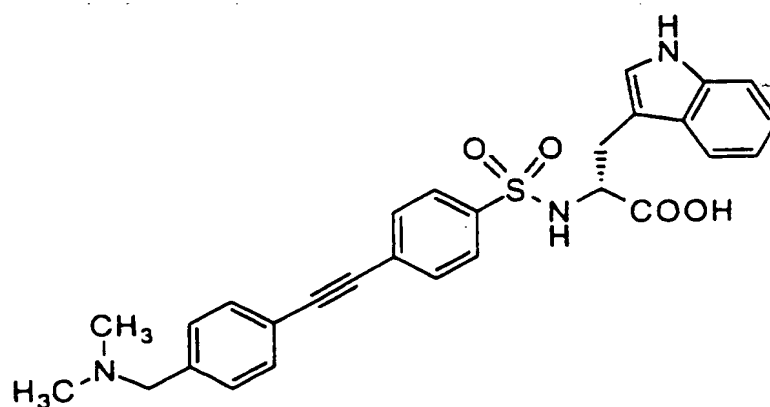


TLC: R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 80 : 20 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.80(1H,s), 8.50-8.00(1H,br), 7.67(1H,s), 7.50(2H,d,J=8.2Hz), 7.44-7.16(4H,m), 7.12-6.80(5H,m), 4.03(2H,t,J=6.8Hz), 4.00-3.80(1H,m), 3.07(1H,dd,J=14.6,6.0Hz), 2.86(1H,dd,J=14.6,7.6Hz), 2.60-2.30(2H,m), 2.08-1.75(2H,m), 1.70-1.40(2H,m)。

10 実施例 2 (25)

N-[4-[2-(4-ジメチルアミノメチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

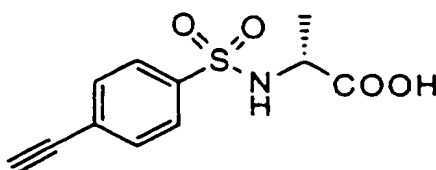


TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 40 : 10 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.8(1H,s), 8.4-8.0(1H,br.), 7.65-7.45 (6H,m),
7.37(2H,d,J=8.5Hz), 7.31(2H,d,J=8.0Hz), 7.15-6.85(3H,m), 4.0-3.8(2H,m),
5 3.51(2H,s), 3.09(1H,dd,J=6.0,14.5Hz), 2.90(1H,dd,J=8.0,14.5Hz), 2.21(6H,s)。

実施例 2 (26)

N-[(4-エチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン



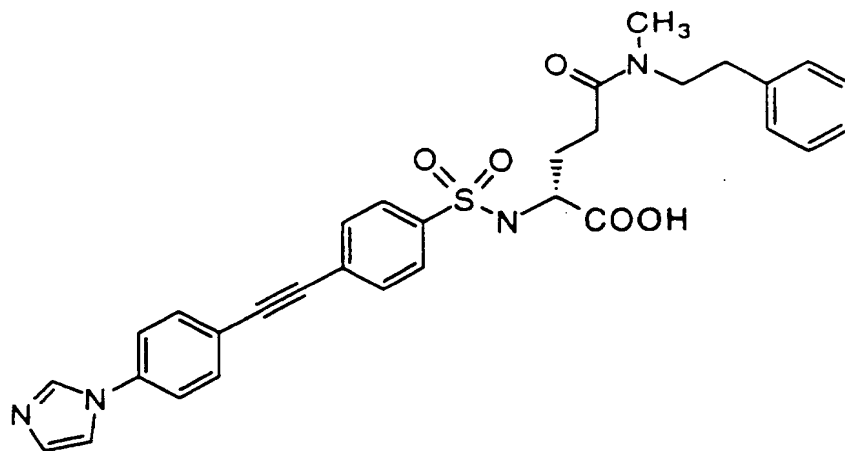
10

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム : メタノール = 3 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD(3drops)) : δ 7.68-7.54(2H,m), 7.55-7.62 (2H,
m), 5.24(1H,d,J=9.0Hz), 3.85(1H,qd,J=7.2,9.0Hz), 3.23(1H,s), 1.36(3H,d,
15 J=7.2Hz)。

実施例 2 (27)

N-[4-[2-(4-イミダゾリルフェニル)エチニル]フェニルスル
ホニル]-N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミ
20 ン

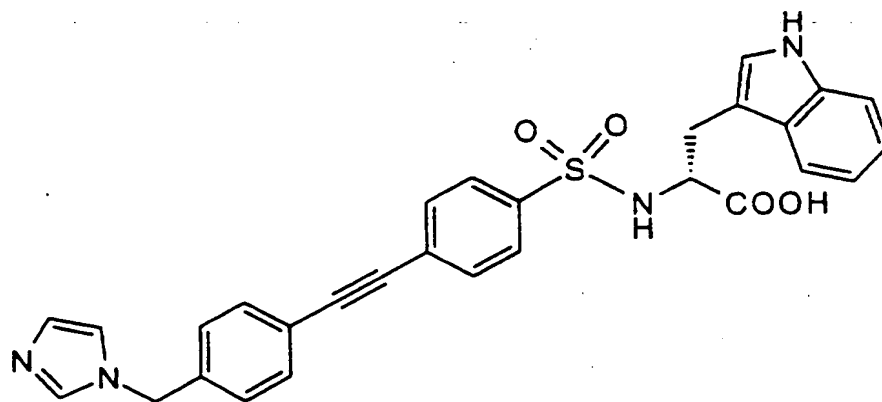


TLC: R_f 0.31 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

- 5 NMR (DMSO-d₆+CD₃OD(5drops)) : δ 8.36(1H,s), 7.90-7.66(9H,m), 7.40-7.18(5H,m), 7.14(1H,s), 3.56-3.32(2H,m), 3.30-3.18(1H,m), 2.88-2.60(5H,m), 2.40-2.00(2H,m), 1.92-1.68(2H,m)。

実施例 2 (28)

- 10 N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリルメチル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

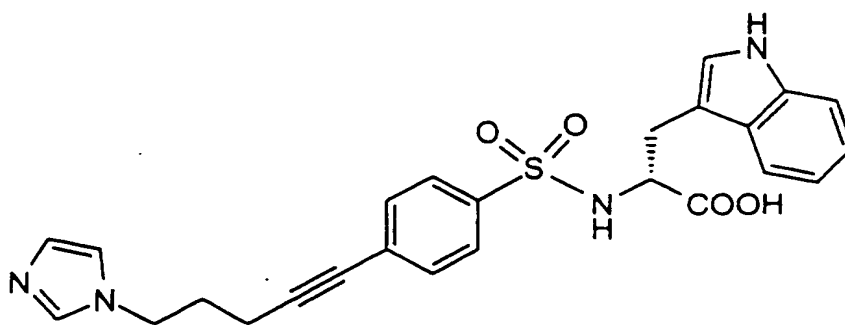


TLC: Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 10.80(1H, s), 8.37(1H, d, J=9.0Hz), 7.81(1H, s),
 7.59 (2H, d, J=8.0Hz), 7.56(2H, d, J=8.0Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.40-
 7.25(4H, m), 7.22(1H, s), 7.15-6.85(4H, m), 5.27(2H, s), 4.05-3.95(1H, m),
 5 3.08(1H, dd, J=6.0, 14.5Hz), 2.87(1H, dd, J=8.0, 14.5Hz)。

実施例 2 (29)

N-[4-[5-(1-イミダゾリル)-1-ペンチニル]フェニルスル
 ホニル]-D-トリプトファン

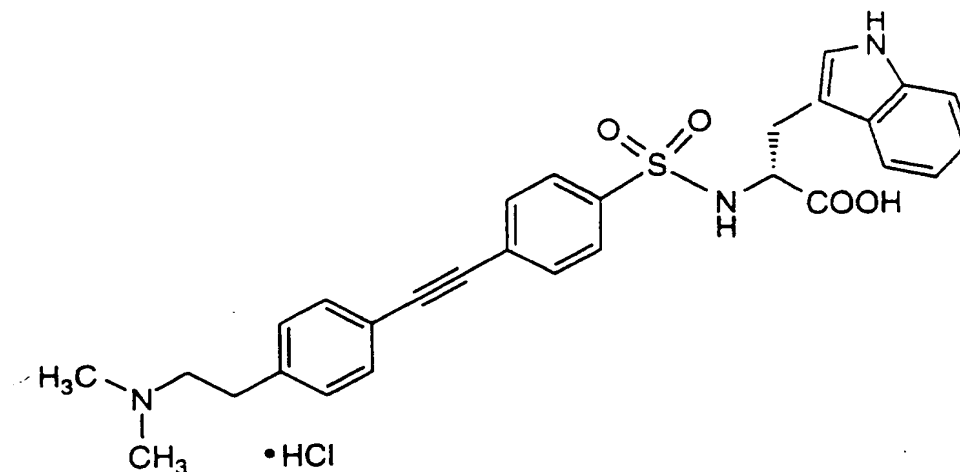
10



TLC: Rf 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:20:1);
 15 NMR (DMSO-d₆): δ 10.74(1H, s), 7.66(1H, s), 7.59(2H, d, J=8.2Hz),
 7.50-7.34(3H, m), 7.28(1H, d, J=7.8Hz), 7.20(1H, s), 7.10-6.86(4H, m), 4.11
 (2H, t, J=6.8Hz), 3.70-3.58(1H, m), 3.15-2.90(2H, m), 2.41(2H, t, J=7.0Hz),
 2.08-1.90 (2H, m)。

20 実施例 2 (30)

N-[4-[2-[4-(2-ジメチルアミノエチル)フェニル]エチニル]
 フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・塩酸塩

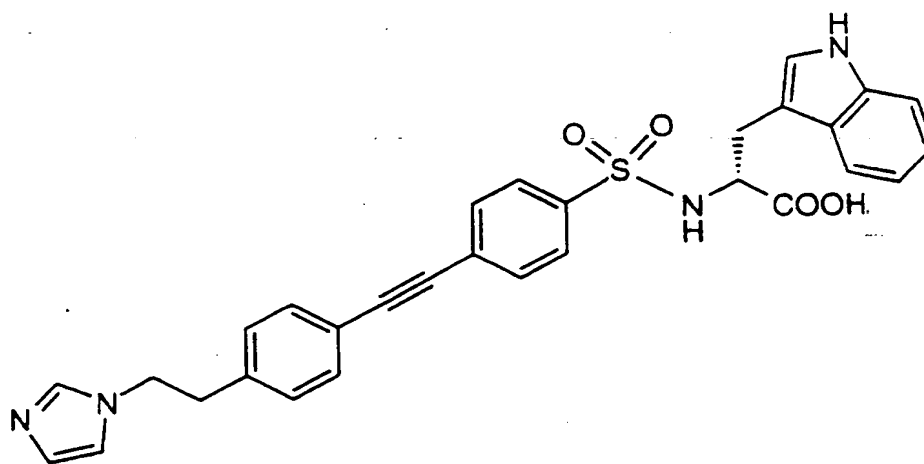


TLC: R_f 0.10 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 10.85(1H, s), 8.40(1H, d, J=8.5Hz), 7.64-7.44(6H, m), 7.44-7.27(4H, m), 7.12-6.90(3H, m), 4.05-3.85(1H, m), 3.90-3.25(3H, m), 3.15-3.00(2H, m), 2.87(1H, dd, J=8.5, 15.0Hz), 2.81(6H, s).

実施例 2 (31)

N-[4-[2-[4-[2-(1-イミダゾリル)エチル]フェニル]
10 エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン

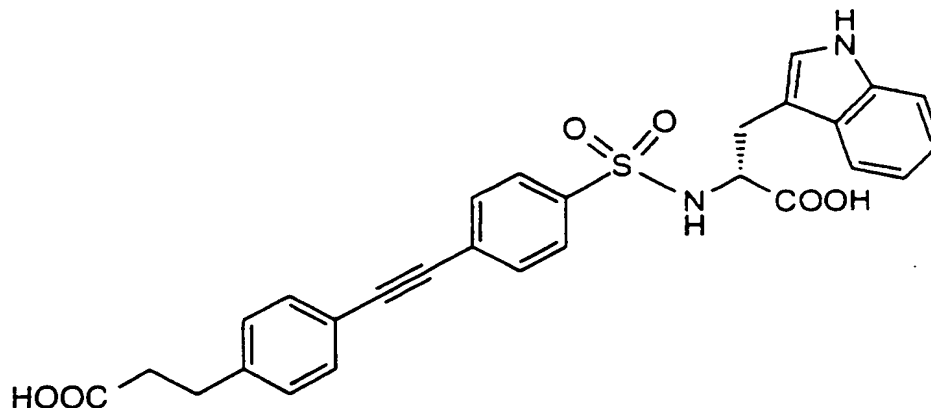


TLC: R_f 0.16 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 10.80(1H, s), 8.5-8.1(1H, br.), 7.65-7.42(7H, m),
7.40-6.70(9H, m), 4.24(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 4.00-3.95(1H, m), 3.20-3.00(3H, m),
2.88 (1H, dd, $J=8.0, 14.0\text{Hz}$).

5 実施例 2 (32)

N- [4 - [2 - [4 - (2 - カルボキシエチル) フェニル] エチニル]
フェニルスルホニル] -D-トリプトファン



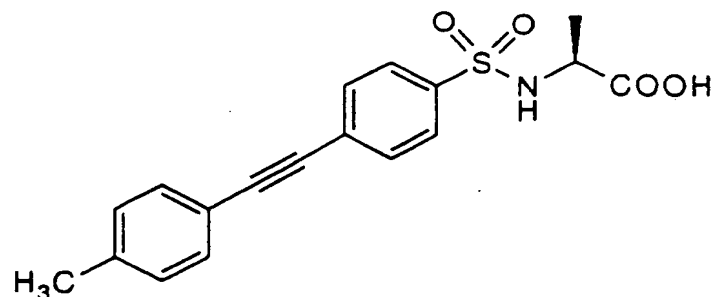
10

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : 水 = 40 : 10 : 1) ;
NMR(DMSO- d_6) : δ 10.68(1H, s), 7.69(2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.62-7.42(5H,
m), 7.35-7.22(3H, m), 7.10-6.85(3H, m), 3.52(1H, t, $J=4.0\text{Hz}$), 3.05(2H, d,
 $J=4.0\text{Hz}$), 2.85(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.51(2H, t, $J=7.5\text{Hz}$).

15

実施例 2 (33)

N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル]
-L-アラニン

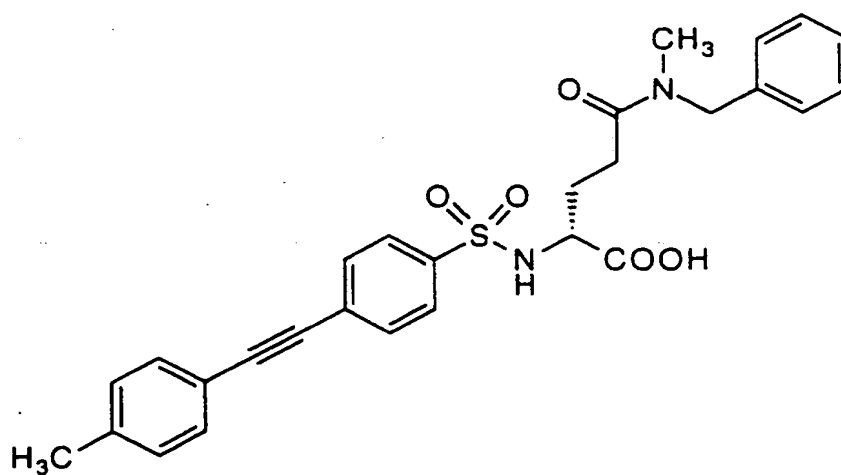


TLC: Rf 0.58 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

- 5 NM (DMSO- d_6): δ 12.03(1H, br.s), 8.26(1H, d, J=8.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.2Hz), 7.26(2H, d, J=8.2Hz), 3.90-3.70(1H, m), 2.35 (3H, s), 1.18(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例 2 (34)

- 10 N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホン]-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミン



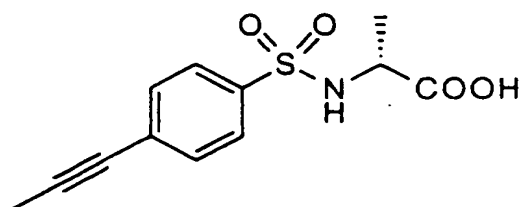
- 15 TLC: Rf 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR (CDCl₃+CD₃OD): δ 7.80(2H, d, J=8.4Hz), 7.59(2H, d, J=8.4Hz),

7.43(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.40-7.24(5H, m), 7.19(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.61 and 4.54 (total 2H, s and s), 3.92(1H, dd, $J=9.2$ and 4.0Hz), 2.95(3H, s), 2.85-2.40(2H, m), 2.39(3H, s), 2.38-2.10(1H, m), 2.00-1.80(1H, m)。

5 実施例 2 (35)

N- [4- (1-プロピニル) フェニルスルホニル] -D-アラニン

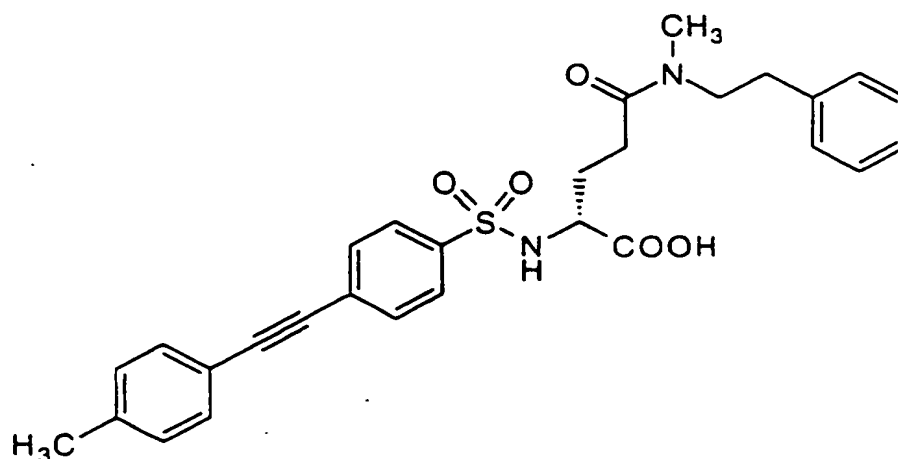


10 TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

NMR(DMSO- d_6): δ 8.20(1H, br.d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.72(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.84-3.68(1H, m), 2.07(3H, s), 1.14(3H, d, $J=7.2\text{Hz}$).

15 実施例 2 (36)

N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミン

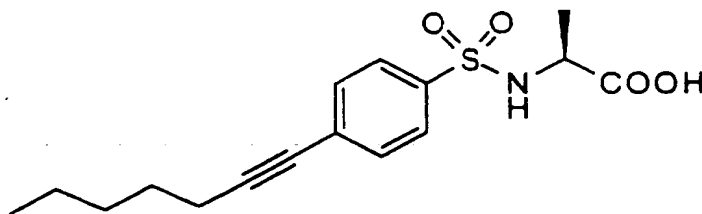


TLC : R_f 0.34 (クロロホルム : メタノール = 4 : 1) ;

NMR(CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.80(2H, d, J=8.0 Hz), 7.60(2H, d, J=8.0 Hz), 7.40(2H, d, J=7.0 Hz), 7.55-7.10(7H, m), 3.40 and 3.80(1H, m), 3.65-3.50(2H, m), 2.95(3H, s), 2.90(3H, s), 2.85(2H, m), 2.75-2.10(2H, m), 2.10-1.60(2H, m)。

実施例 2 (37)

N- [4 - (1 - ヘプチニル) フェニルスルホニル] - L - アラニン

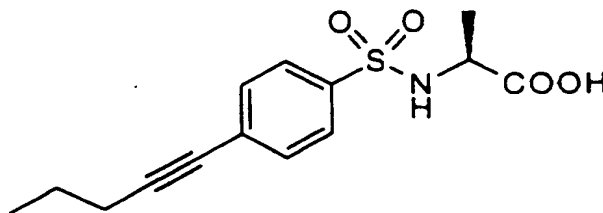


TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 3.77(1H, m), 2.55-2.40(2H, m, overlap with DMSO), 1.65-1.48(2H, m), 1.48-1.22(4H, m), 1.15(3H, d, J=7.2Hz), 0.89(3H, t, J=7.2Hz)。

実施例 2 (38)

N- [4 - (1 - ペンチニル) フェニルスルホニル] - L - アラニン



TLC : R_f 0.39 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

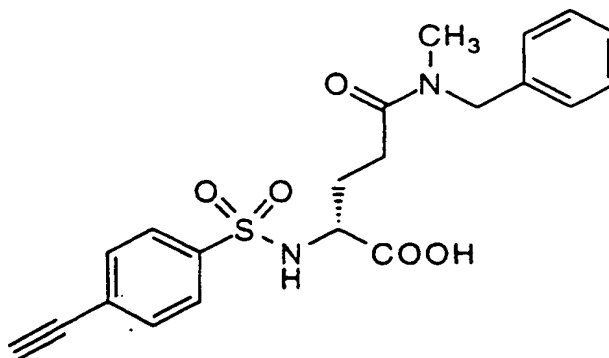
1) ;

NMR(DMSO- d_6) : δ 8.21(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.55(2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.77(1H, m), 2.44(2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.68-1.48(2H, m), 1.16(3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.01(3H, t, $J=7.4$ Hz)。

5

実施例 2 (39)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミン



10

TLC : R_f 0.43 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

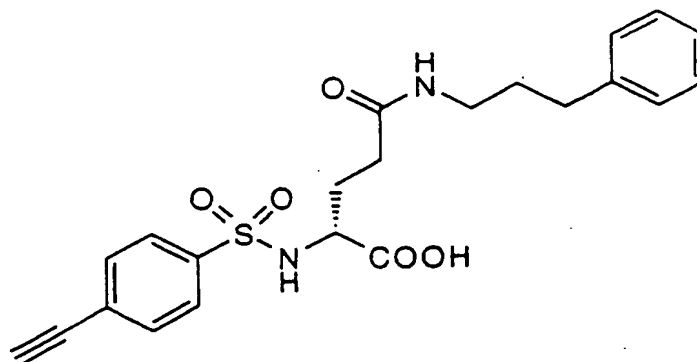
NMR(DMSO- d_6) : δ 7.76-7.55(4H, m), 7.36-7.12(6H, m), 4.44-4.33(3H, m), 3.83(1H, dd, $J=4.4, 4.6$ Hz), 2.72(3H, s), 2.33-2.20(2H, m), 2.00-1.82(1H, m), 1.76-1.58(1H, m)。

15

実施例 2 (40)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(3-フェニルプロピル)-D-グルタミン

20

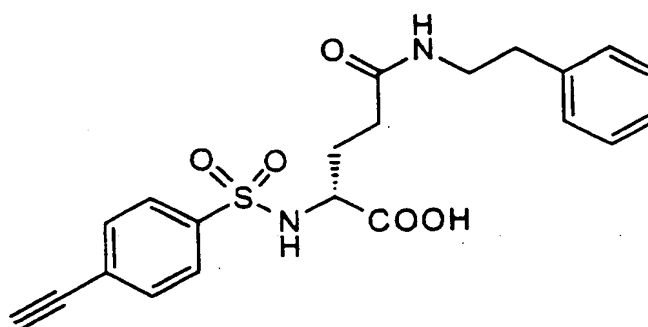


TLC: R_f 0.38 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 8.28(1H, d, J=9.0 Hz), 7.74-7.58(4H, m), 7.29-7.12
5 (6H, m), 4.44(1H, m), 2.98(2H, m), 2.53(2H, t, J=7.6 Hz), 2.08(2H, t,
J=7.6Hz), 1.94-1.76(1H, m), 1.72-1.55(3H, m)。

実施例 2 (41)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(2-フェニルエチル)
10 -D-グルタミン



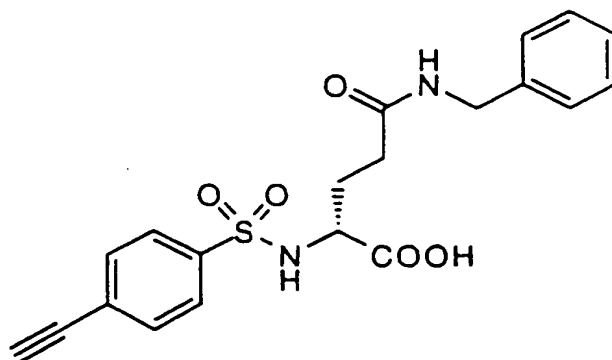
TLC: R_f 0.29 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:
15 1);

NMR(DMSO-d₆): δ 8.28(1H, d, J=9.2Hz), 7.88(1H, t, J=7.0Hz), 7.75
(2H, d, J=8.8Hz), 7.64(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.12(5H, m), 4.44(1H, s), 3.74
(1H, td, J=9.2 and 5.5Hz), 3.30-3.14(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.3Hz), 2.08(2H, t,

J=7.5Hz), 1.98-1.76(1H, m), 1.76-1.54(1H, m)。

実施例 2 (42)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-ベンジル-D-グルタミン

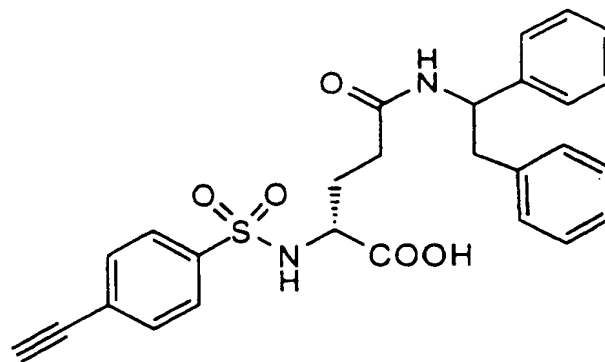


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 8.32(1H, t, J=6.0Hz), 8.21-7.76(1H, br.), 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.34-7.17(5H, m), 4.46(1H, s), 4.21(2H, d, J=6.0Hz), 3.63(1H, br.dd, J=5.4, 8.0Hz), 2.16(2H, t, J=7.8 Hz), 1.97-1.65(2H, m)。

実施例 2 (43)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(1,2-ジフェニルエチル)-D-グルタミン

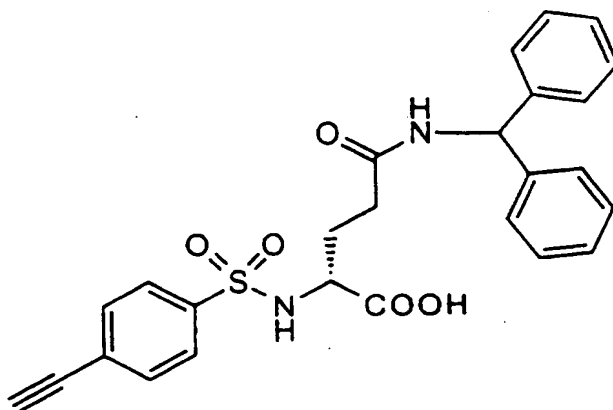


TLC: R_f 0.55 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5);

- 5 NMR(DMSO-d₆): δ 8.38(1H, d, J=8.4Hz), 8.23-7.95(1H, br.), 7.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.60(2H, d, J=8.8Hz), 7.30-7.16(10H, m), 4.98(1H, q, J=8.4Hz), 4.46(1H, s), 3.68-3.55(1H, m), 2.91(2H, d, J=7.6Hz), 2.10-2.03(2H, m), 1.85-1.47 (2H, m)。

10 実施例 2 (44)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-ジフェニルメチル-D-グルタミン



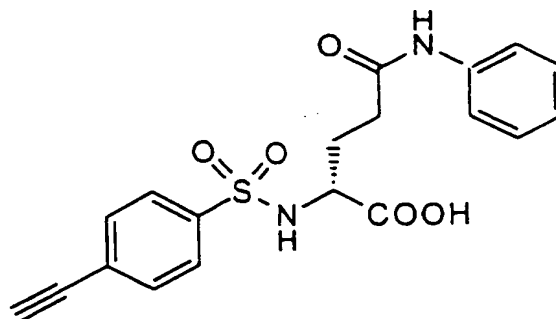
15

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5);

NMR(CDCl₃): δ 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.56(2H, d, J=8.4Hz), 7.31-7.22(10H, m), 6.16(1H, s), 3.88(1H, dd, J=5.2, 8.8Hz), 3.75(1H, s), 2.48-2.39(2H, m), 2.19-1.74(2H, m)。

5 実施例 2 (45)

N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-フェニル-D-グルタミン



10

TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5);

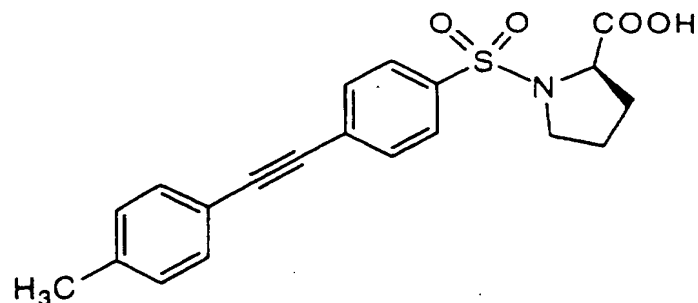
NMR(CD₃OD): δ 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 7.52(2H, d, J=7.4Hz), 7.28(2H, t, J=7.4Hz), 7.07(1H, t, J=7.4Hz), 3.73(1H, s),

15 3.67(1H, dd, J=5.2, 7.4Hz), 2.51-2.43(2H, m), 2.17-1.85(2H, m)。

実施例 2 (46)

N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-プロリン

20

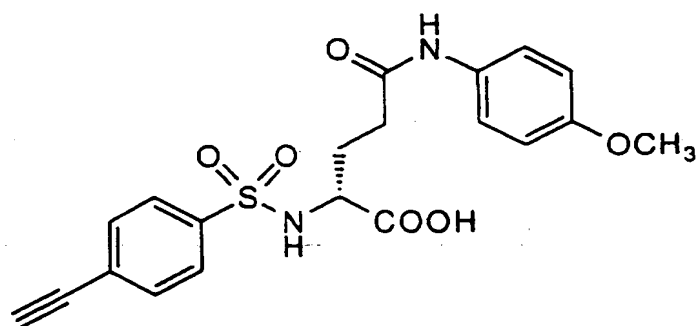


TLC : Rf 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) ;

- 5 NMR (DMSO- d_6) : δ 7.85(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.74(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.13(1H, dd, $J=4.4, 7.8$ Hz), 3.42-3.12(2H, m), 2.34(3H, s), 2.00-1.53(4H, m)。

実施例 2 (47)

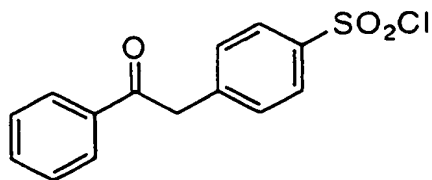
- 10 N - (4-エチニル) フェニルスルホニル - N' - (4-メトキシフェニル) - D-グルタミン



- 15 TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;
- NMR (DMSO- d_6) : δ 9.73(1H, br.s), 8.31(1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.75(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.61(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.44(2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84(2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.45(1H, s), 3.78(1H, dt, $J=5.4, 8.4$ Hz), 3.70(3H, s), 2.32(2H, t, $J=6.8$ Hz),
- 20 2.05-1.63(2H, m)。

参考例 4

フェニル 4 - (クロロスルホニル) フェニルメチルケトン



5

クロロスルホン酸 (8.45m l) に、フェニルベンジルケトン (5.0 g) を 0℃ で少しずつ加えた。溶液を 10～15℃ で 30 分間攪拌した後、50℃ で 15 分間攪拌した。反応溶液を氷中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮した。得られた結晶をエーテルで洗浄し、乾燥し、本発明化合物 (2.25 g) を得た。また、そのエーテル層をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル = 17 : 3) で精製し、次の物性を有する標題化合物 (1.18 g ; 合計 3.43 g) を得た。

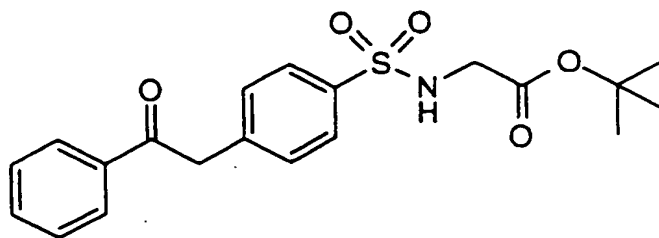
10

TLC : R_f 0.27 (ヘキサン：酢酸エチル = 9 : 1)

15

参考例 5

N - [(4 - ベンゾイルメチルフェニル) スルホニル] グリシン・tert - ブチルエステル



20

グリシン・*t*-ブチルエステル・塩酸塩 (285 mg) およびトリエチルアミン (470 μ l) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、参考例 4 で製造した化合物 (500 mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸水溶液、
 5 水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、次の物性値を有する標題化合物 (486 mg) を得た。

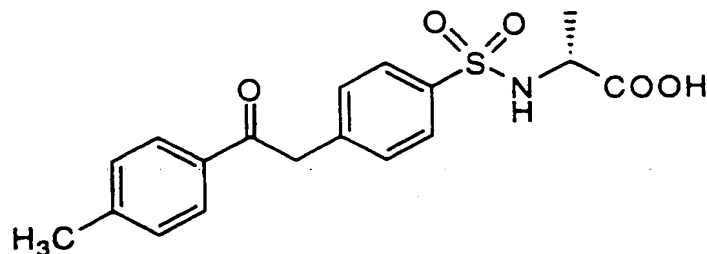
TLC : R_f 0.21 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

NMR (CDCl₃) : δ 8.05-7.97(2H,m), 7.83(2H,d,J=8.6Hz), 7.65-7.45 (3H,m), 7.41(2H,d,J=8.6Hz), 5.05(1H,t,J=5.4Hz), 4.35(2H,s), 3.67(2H,d,
 10 J=5.4Hz), 1.34(9H,s)。

参考例 6

N-[[4-(4-メチルベンゾイルメチル)フェニル]スルホニル]-
 D-アラニン

15



相当する化合物を用いて実施例 1 で示される方法と同様に操作して得られた、N-[[4-[(4-メチルフェニル)エチニル]フェニル]スルホニル]-D-アラニン・*t*-ブチルエステル (720 mg) のギ酸 (7
 20 ml) 溶液を 4 時間還流した。その反応溶液に TFA (7 ml) を加え、さらに 1 時間還流した。反応溶液を濃縮し、エーテルで洗浄して次の物性

値を有する標題化合物 (627 mg) を得た。

TLC : R_f 0.42 (酢酸エチル : 酢酸 = 99 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 12.90-12.50(1H, br.s), 8.10(1H, d, J=8.4Hz),

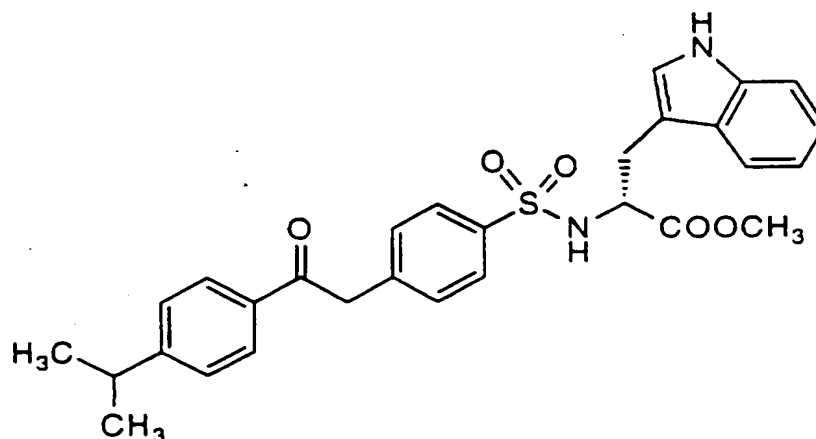
7.95(2H, d, J=8.2Hz), 7.73(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H, d, J=8.2Hz), 7.35(2H, d,

5 J=8.2Hz), 4.48(2H, s), 3.85-3.68(1H, m), 2.39(3H, s), 1.13 (3H, d, J=7.2Hz)。

参考例 6 (1)

N- [[4 - (4 - イソプロピルベンゾイルメチル) フェニル] スルホニ
ル] -D-トリプトファン・メチルエステル

10

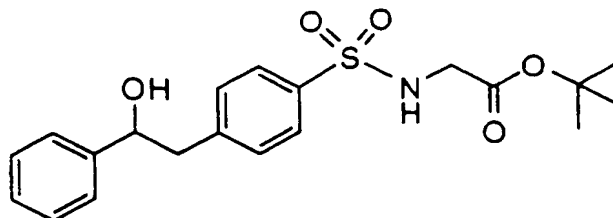


相当する化合物を用いて、参考例 6 と同様の操作をして以下の物性値を
有する標題化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.43 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) 。

参考例 7

N- [4-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)フェニルスルホニル]
グリシン・L-ブチルエステル



参考例 5 で製造した化合物 (390 mg) のエタノール (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (111 mg) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する標題化合物 (307 mg) を得た。

TLC: R_f 0.51 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

10 NMR (CDCl₃) : δ 7.78(2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.26(7H, m), 5.04-4.85 (2H, m), 3.66(2H, d, J=5.4 Hz), 3.12-3.04(2H, m), 1.92(1H, m), 1.36(9H, s)。

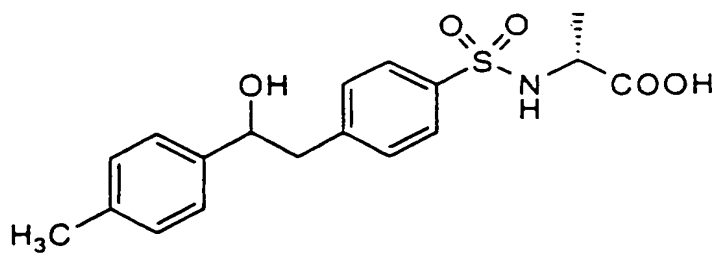
参考例 7 (1) ~ 7 (2)

参考例 6 および 6 (1) で製造した化合物を用いて、参考例 7 と同様の操作を行ない以下の化合物を得た。

参考例 7 (1)

N- [4- [2-ヒドロキシ-2- (4-メチルフェニル) エチル] フェニルスルホニル] -D-アラニン

20

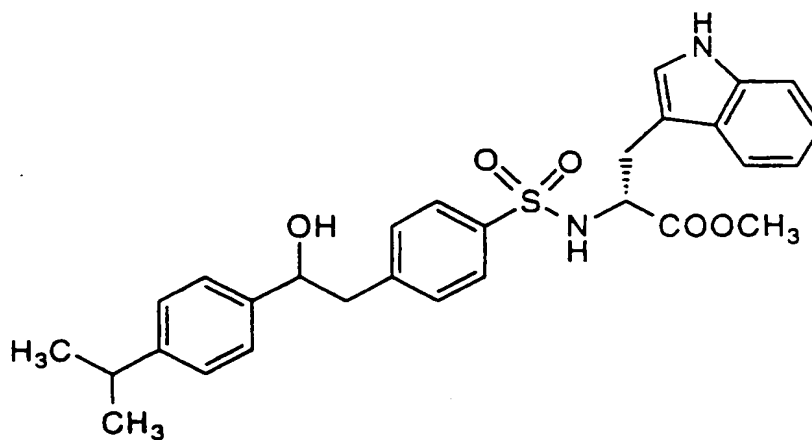


TLC: R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1)。

5

参考例 7 (2)

N-[4-[2-ヒドロキシ-2-(4-イソブチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン・メチルエステル

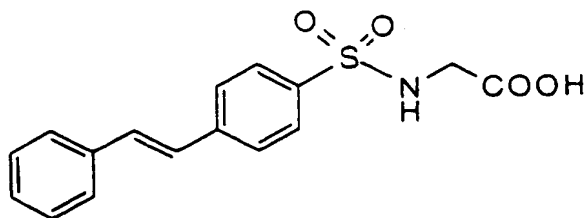


10

TLC: R_f 0.32 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 3

15 N-[4-(2-フェニルエテニル)フェニルスルホニル]グリシン



参考例 7 で製造した化合物 (307 mg) のトルエン (10 ml) 溶液
に、p-トルエンスルホン酸・1水和物 (30 mg) を加えた。混合物を
5 50℃で2時間、70℃で2時間、さらに90℃で4時間攪拌した。反応
混合物を室温まで冷却した後ろ過し、次の物性値を有する標題化合物
(212 mg) を得た。

TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 16 : 3 :
1) ;

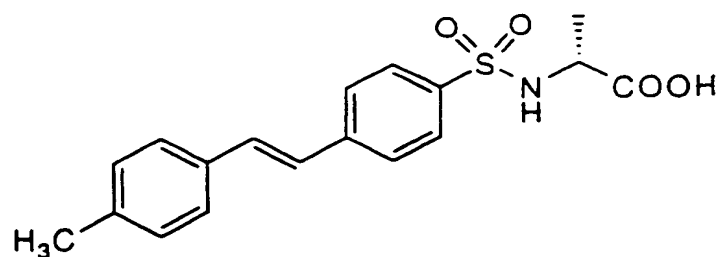
10 NMR (CDCl₃) : δ 12.80-12.50(1H, br.s), 8.03(1H, t, J=6.2Hz), 7.82-
7.72(4H, m), 7.64(2H, d, J=7.3Hz), 7.43(1H, d, J=16.6Hz), 7.41 (2H, t, J=8.7Hz),
7.33(1H, d, J=16.6Hz), 7.31(1H, t, J=7.3Hz), 3.59(2H, d, J=6.2Hz)。

実施例 3 (1) ~ 3 (2)

15 参考例 7 (1) ~ 7 (2) で製造した化合物を用いて、実施例 3 と同様
の操作をし、必要であれば引き続いて実施例 2 と同様の目的の操作をして
以下の化合物を得た。

実施例 3 (1)

20 N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] フェニルスルホニ
ル] - D - アラニン

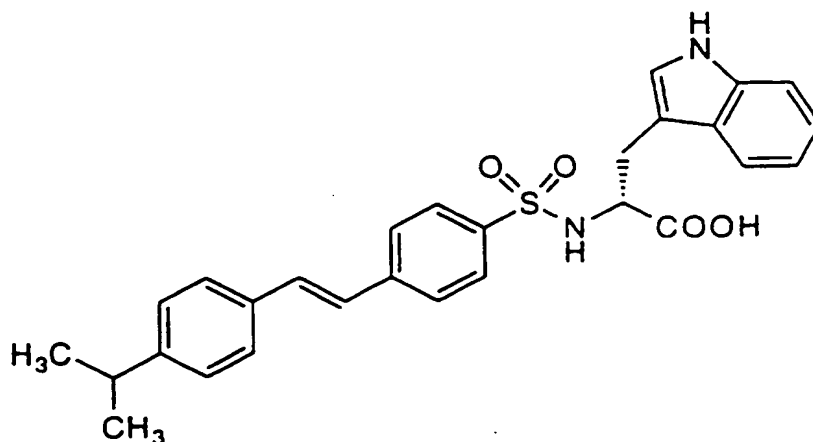


TLC : R_f 0.36 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

- 5 NMR (CD₃OD) : δ 7.81(2H,d,J=8.4Hz), 7.67(2H,d,J=8.4Hz), 7.47(2H,d,J=8.0Hz), 7.30(1H,d,J=16.4Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 7.14 (1H,d,J=16.4Hz), 3.92(1H,q,J=7.2Hz), 2.34(3H,s), 1.31(3H,d,J=7.2Hz)。

実施例 3 (2)

- 10 N- [4- [2- (4-イソプロピルフェニル) エテニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン

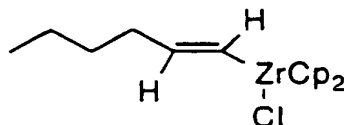


- 15 TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (CD_3OD) : δ 7.51(2H,d,J=8.0Hz), 7.48(2H,d,J=8.2Hz), 7.44-7.32(3H,m), 7.30-6.90(8H,m), 4.09(1H,dd,J=8.4,5.4Hz), 3.23(1H,dd,J=14.2,5.4Hz), 3.01(1H,dd,J=14.2,8.4Hz), 3.00-2.84(1H,m), 1.27(6H,d,J=7.0Hz)。

5 参考例 8

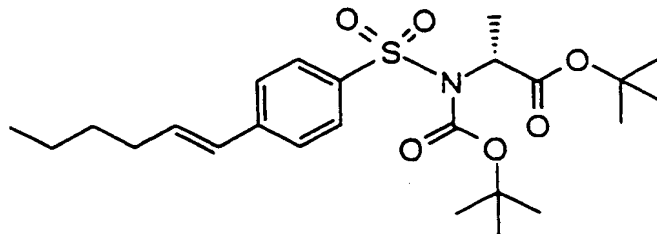
1-ヘキセニル-ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムクロリド



- 10 1-ヘキシシン (0.36ml) に、ビス(シクロペンタジエニル)ジルコニウムクロリド水素化物 (805mg) のベンゼン (6ml) 溶液を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、THFを加え標題化合物を得た。

15 実施例 4

N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニン・tert-ブチルエステル



20

参考例 8 で得た化合物の THF 溶液に、テトラキス(トリフェニルホス

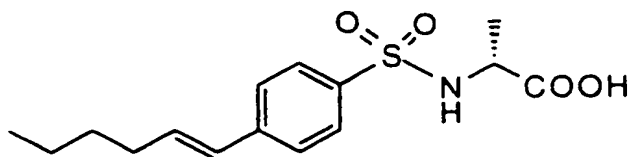
フィン) バラジウム (120 mg) を加え、さらに相当する化合物を用いて参考例 2 と同様の操作をして得られた、N-(4-トリフルオロメチルシリルオキシフェニルスルホニル)-N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニン・tert-ブチルエステル (555 mg) の THF (5 ml) 溶液を
 5 加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、下記の物性値を有する標題化合物 (482 mg) を得た。

10 TLC : R_f 0.60 (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) ;

NMR (CDCl₃) : δ 7.90(2H,d,J=8.6Hz), 7.43(2H,d,J=8.6Hz), 6.41(2H,m), 5.07(1H,q,J=7.0Hz), 2.25(2H,m), 1.63(3H,d,J=7.0Hz), 1.50-1.21(22H,m), 0.94(3H,t,J=7.2Hz)。

15 実施例 5

N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン



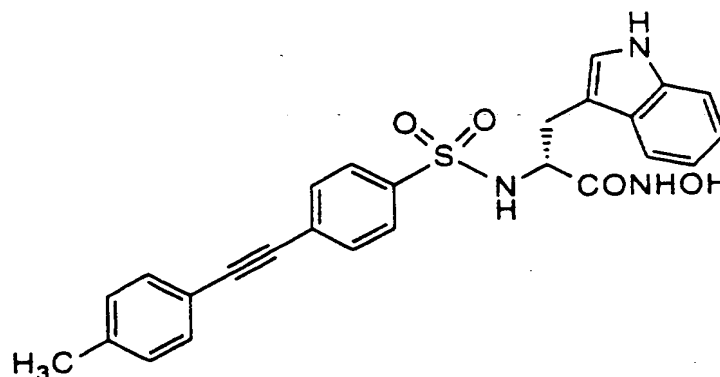
20 実施例 4 で製造した化合物 (138 mg) を用いて、実施例 2 と同様の操作をして以下の物性値を有する標題化合物 (73 mg) を得た。

TLC : R_f 0.46 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 90 : 10 : 1) ;

NMR (C_5D_5N) : δ 9.95(1H,d,J=8.6Hz), 8.18(2H,d,J=8.4Hz), 7.48 :
 (2H,d,J=8.4Hz), 6.36(1H,d,J=15.8Hz), 6.33-6.20(1H,m), 4.60(1H,m), 2.09
 (2H,m), 1.63(3H,d,J=7.2Hz), 1.28(4H,m), 0.85(3H,t,J=7.2Hz)。

5 実施例 6

N-ヒドロキシー [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル]
 フェニルスルホニル] -D-トリプトフィル] アミド



10

実施例 2 (4) で製造した化合物 (230 mg) の THF (5 ml) 溶
 液に、CDI (100 mg) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反
 応混合物にヒドロキシルアミン塩酸塩 (80 mg) を加え、室温で4時間
 攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液
 15 を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた
 化合物をエーテルで洗浄し、乾燥して次の物性値を有する標題化合物
 (126 mg) を得た。

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR ($DMSO-d_6$) : δ 10.73(1H,s), 9.40-8.30(1H.br), 7.54
 20 (2H,d,J=8.6Hz), 7.49(2H,d,J=8.0Hz), 7.43(2H,d,J=8.0Hz), 7.36-7.23(4H, m),

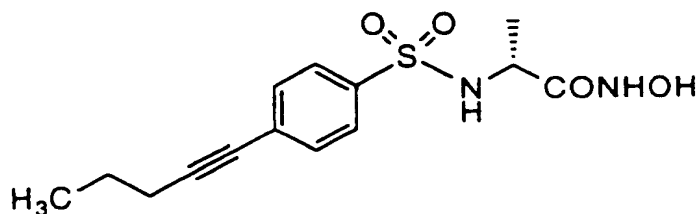
7.10-6.86(3H,m), 3.83(1H,t,J=7.2Hz), 2.96(1H,dd,J=14.0,6.6Hz), 2.72(1H,dd,J=14.0, 8.0Hz), 2.36(3H,s)。

実施例 6 (1) ~ 6 (23)

- 5 実施例 2 (2)、3 (1)、5、2 (1)、2 (36)、2 (33)、2 (26)、2 (34)、2 (11)、2 (10)、2 (9)、2 (35) および 2 (37) ~ 2 (47) で製造した化合物を用いて、実施例 6 と同様の操作を行なって以下の化合物を得た。

10 実施例 6 (1)

N-ヒドロキシー [N- [4- (1-ペンチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド



15

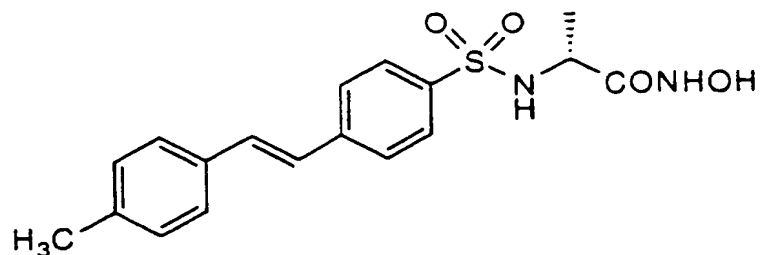
TLC: R_f 0.39 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.56(1H,s), 8.82(1H,s), 8.12(1H,d,J=8.2Hz), 7.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.54(2H,d,J=8.4Hz), 3.64(1H,m), 2.44(2H,m,overlap with DMSO), 1.58(2H,m), 1.01(6H,m)。

20

実施例 6 (2)

N-ヒドロキシー [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エテニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド

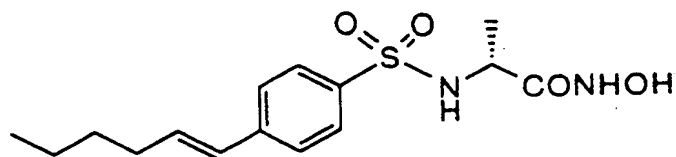


TLC: Rf 0.55 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.57(1H,s), 8.94(1H,s), 8.01(1H,d,J=8.2Hz),
 5 7.85-7.55(4H,m), 7.53(2H,d,J=8.2Hz), 7.39(1H,d,J=16.2Hz), 7.25(1H,d,
 J=16.2Hz), 7.21(2H,d,J=8.2Hz), 3.78-3.58(1H,m), 2.32(3H,s), 1.02(3H,d,
 J=7.2Hz)。

実施例 6 (3)

10 N-ヒドロキシー [N- [4- (1-ヘキセニル) フェニルスルホニル]
 -D-アラニル] アミド



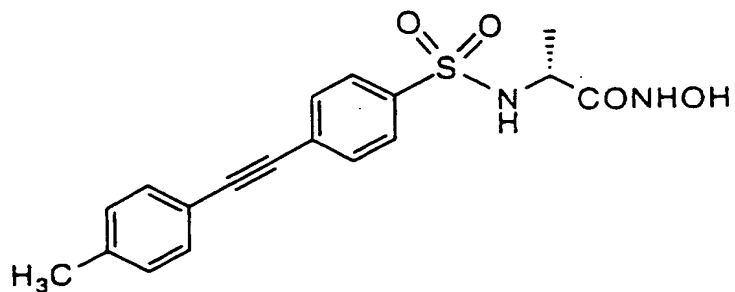
15 TLC: Rf 0.38 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:
 1) ;

NMR (C₆D₆N) : δ 12.35(1H,br), 10.19(1H,br), 8.08(2H,d,J=8.6Hz),
 7.41(2H,d,J=8.6Hz), 6.32(2H,m), 4.52(1H,m), 2.10(2H,m), 1.55(3H,d,J=7.0
 Hz), 1.31(4H,m), 0.85(3H,t,J=6.8Hz)。

20

実施例 6 (4)

N-ヒドロキシー [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル]
フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド



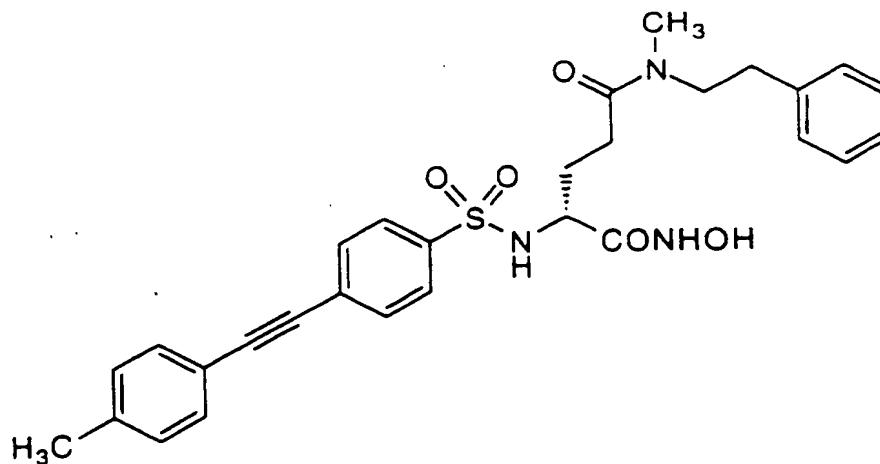
5

TLC : R_f 0.27 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 1
0 : 1) ;

NMR (CDCl₃+CD₃OD) : δ 7.82(2H,d,J=8.0Hz), 7.63(2H,d,J=8.0Hz),
10 7.44(2H,d,J=8.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.0Hz), 3.9-3.7(1H,m), 2.38(3H,s), 1.22
(3H,d,J=8.0Hz)。

実施例 6 (5)

N-ヒドロキシー [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル]
15 フェニルスルホニル] -N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル) -
D-グルタミンニル] アミド

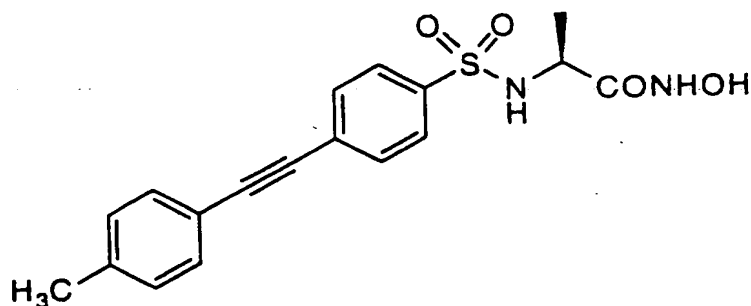


TLC: Rf 0.59 (クロロホルム：メタノール=9：1)。

NMR (CD₃OD) : δ 7.83 and 7.81(2H, d, J=8.0 Hz), 7.63 and 7.62(2H, d, J=8.0 Hz), 7.40 and 7.38(2H, d, J=7.0 Hz), 7.35-7.10(7H, m), 3.75 and 3.60(1H, m), 3.55-3.40(2H, m), 2.85 and 2.80(3H, s), 2.40(3H, s), 2.25(1H, m), 2.05(1H, m), 2.00-1.60(2H, m).

实施例 6 (6)

- 10 N-ヒドロキシ-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-アラニル]アミド

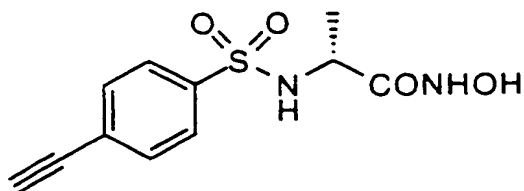


- 15 TLC: Rf 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1);
NMR(DMSO- d_6): δ 9.45-8.60(2H, br), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.69(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 3.68(1H, q, J=7.0Hz),

2.35 (3H, s), 1.04(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 6 (7)

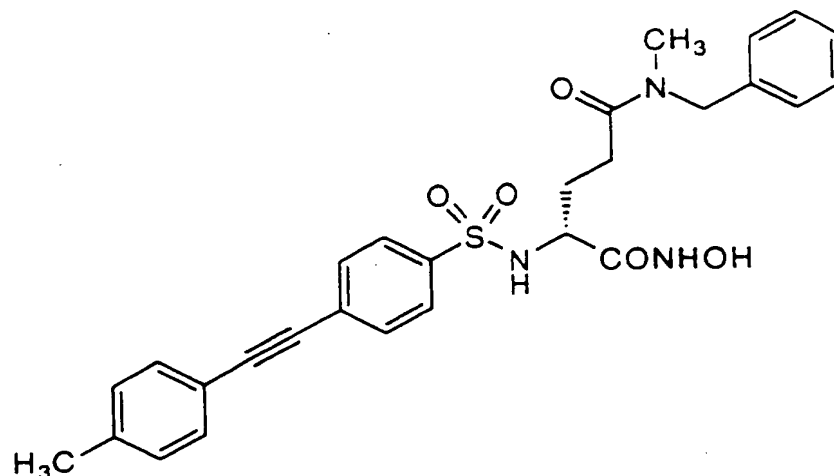
N-ヒドロキシー [N- [(4-エチニル) フェニルスルホニル] -D-
5 アラニル] アミド



TLC: R_f 0.19 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:
10 1) ;
NMR(DMSO-d₆): δ 10.57(1H, br.s), 8.82(1H, br.s), 8.18(1H, d, J=8.0Hz),
7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(2H, d, J=8.4Hz), 4.46(1H, s), 3.72-3.58(1H, m),
1.01(3H, d, J=7.0Hz)。

15 実施例 6 (8)

N-ヒドロキシー [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル]
フェニルスルホニル] -N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミニ
ル] アミド

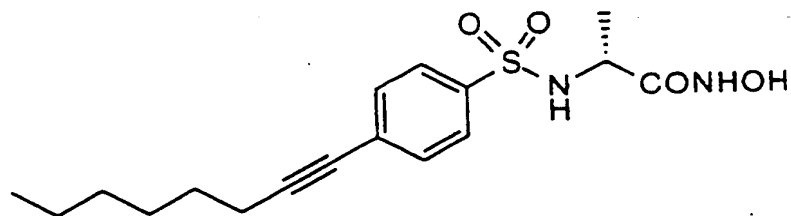


TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 10.00-8.40(2H, br), 7.81 and 7.77(total 2H, d and d, J=8.4 and 8.4Hz), 7.68 and 7.61(total 2H, d and d, J=8.4 and 8.4Hz), 7.49 and 7.48(total 2H, d and d, J=8.2 and 8.2Hz), 7.44-7.22(5H, m), 7.22-7.10(2H, m), 4.46 and 4.37(total 2H, s and s), 3.75-3.55(1H, m), 2.75 and 2.73(total 3H, s and s), 2.36(3H, s), 2.30-2.00(2H, m), 1.90-1.55(2H, m)。

10 実施例 6 (9)

N-ヒドロキシー [N-[4-(1-オクチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド



15

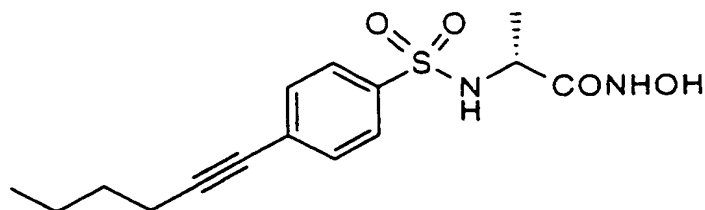
TLC: R_f 0.30 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 10.57(1H, s), 9.00-8.60(1H, br), 8.11(1H, d, J=8.4Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 3.80-3.55(1H, m), 2.65-2.30(2H, m, overlap with DMSO), 1.70-1.15(8H, m), 1.02(3H, d, J=7.0Hz), 0.88(3H, t,

J=6.6Hz)。

実施例 6 (10)

N-ヒドロキシー [N- [4- [4- (1-ヘキシニル)] フェニルスル
5 ホニル] -D-アラニル] アミド

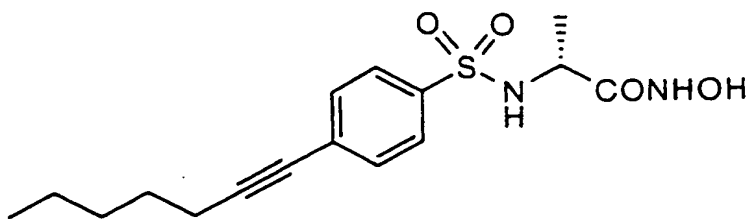


TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

10 NMR(DMSO-d₆) : δ 10.70-10.40(1H, br), 9.00-8.65(1H, br), 8.30-8.00
(1H, br), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.54(2H, d, J=8.4Hz), 3.75-3.55(1H, m), 2.60-
2.40 (2H, m, overlap with DMSO), 1.65-1.30(4H, m), 1.02(3H, d, J=7.0Hz),
0.92(3H, t, J=7.2Hz)。

15 実施例 6 (11)

N-ヒドロキシー [N- [4- [4- (1-ヘプチニル)] フェニルスル
ホニル] -D-アラニル] アミド



20

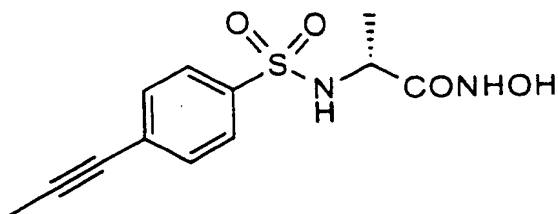
TLC : R_f 0.37 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 9.60-8.70(3H, br), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.53(2H, d,
J=8.4Hz), 3.64(1H, q, J=7.0Hz), 2.55-2.40(2H, m, overlap with DMSO), 1.68-

1.47(2H, m), 1.47-1.20(4H, m), 1.01(3H, d, J=7.0Hz), 0.90(3H, t, J=7.0Hz)。

実施例 6 (12)

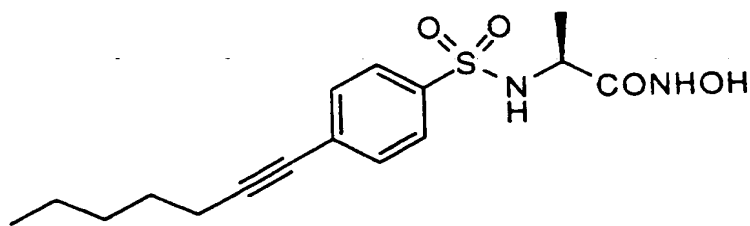
N-ヒドロキシー [N-[4-(1-プロピニル) フェニルスルホニル]
5 -D-アラニル] アミド



TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:
10 1) ;
NMR(DMSO-d₆): δ 8.20(1H, br.d, J=8.4Hz), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 7.53
(2H, d, J=8.4Hz), 3.84-3.68(1H, m), 2.07(3H, s), 1.14(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例 6 (13)

15 N-ヒドロキシー [N-[4-(1-ヘプチニル) フェニルスルホニル]
-L-アラニル] アミド

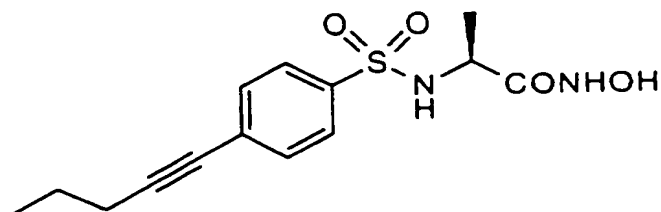


20 TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;
NMR(DMSO-d₆): δ 10.58(1H, s), 8.83(1H, s), 8.12(1H, d, J=8.4Hz),
7.74(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(2H, d, J=8.8Hz), 3.75-3.55(1H, m), 2.55-2.38(2H,
m, overlap with DMSO), 1.65-1.46(2H, m), 1.46-1.20(4H, m), 1.02(3H, d,

$J=7.0\text{Hz}$), 0.90(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

実施例 6 (14)

N-ヒドロキシー [N- [4- (1-ペンチニル) フェニルスルホニル]
5 -L-アラニル] アミド

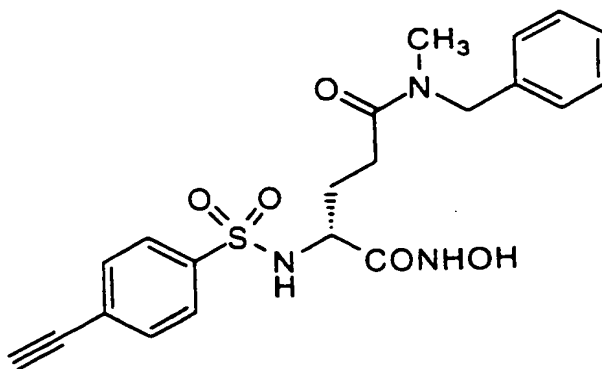


TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

10 NMR(DMSO- d_6): δ 9.40-8.80(2H, br), 7.75(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.54(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 3.64(1H, q, $J=6.8\text{Hz}$), 2.44(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 1.70-1.50(2H, m), 1.15-0.95 (6H, m)。

実施例 6 (15)

15 N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'-メ
チル-N'-ベンジル-D-グルタミル] アミド



20 TLC: R_f 0.59 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:10)

5) ;

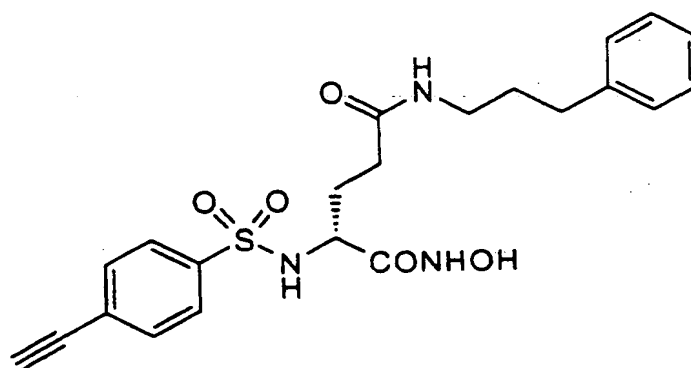
NMR(DMSO- d_6) : δ 9.19(1H, br s), 7.78-7.70(2H, m), 7.63-7.53(2H, m), 7.36-7.11(6H, m), 4.55-4.35(3H, m), 3.60(1H, q, $J=6.9$ Hz), 2.70(3H, s), 2.22-2.07(2H, m), 1.76-1.58(2H, m)。

5

実施例 6 (16)

N-ヒドロキシー [N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(3-フェニルプロピル)-D-グルタミル] アミド

10

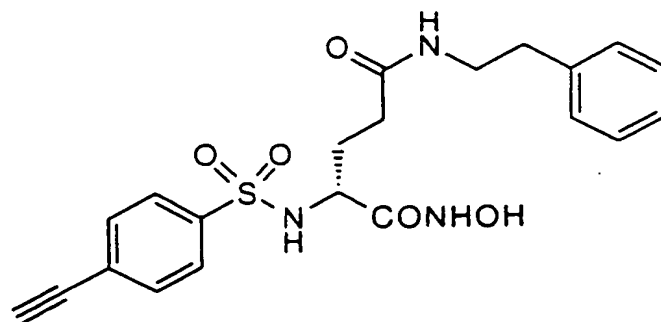


TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 90 : 10 : 5) ;

15 NMR(DMSO- d_6) : δ 9.10(1H, br s), 7.87-7.68(3H, m), 7.59(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.31-7.12(6H, m), 4.43(1H, s), 3.58-3.47(1H, m), 3.06-2.92(2H, m), 2.60-2.50(2H, m), 2.02-1.90(2H, m), 1.74-1.54(2H, m)。

実施例 6 (17)

20 N-ヒドロキシー [N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミル] アミド

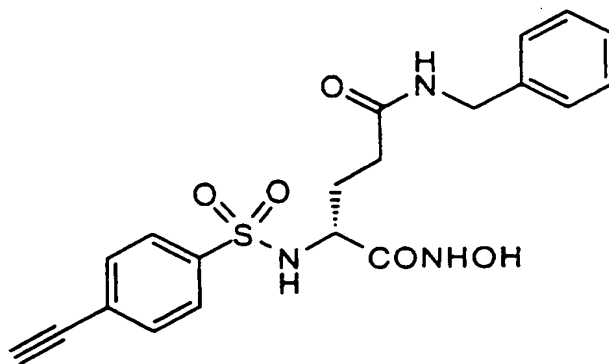


TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 10.60(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.87(1H, t, J=5.6Hz), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.10(5H, m), 4.45(1H, s), 3.58(1H, m), 3.30-3.15(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.4Hz), 2.20-1.80(2H, m), 1.80-1.45(2H, m)。

実施例 6 (18)

- 10 N-ヒドロキシー [N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-ベンジル-D-グルタミル] アミド



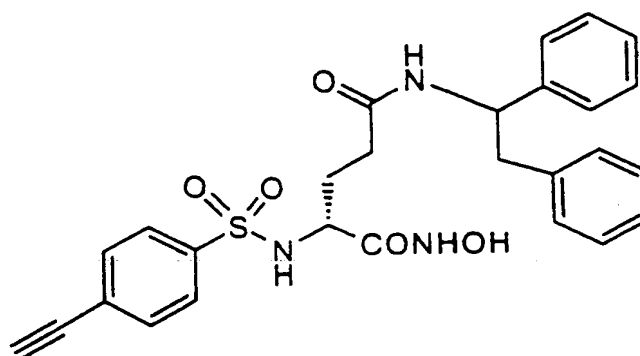
- 15 TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 5) ;

NMR(DMSO-d₆) : δ 10.60(1H, br.s), 9.20-8.50(1H, br.), 8.30(1H, t, J=5.8Hz), 8.21(1H, d, J=8.4Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 7.62(2H, d, J=8.2Hz).

7.35-7.18(5H, m), 4.47(1H, s), 4.20(2H, d, J=5.8Hz), 3.59(1H, br.q, J=7.6Hz),
2.20-1.93(2H, m), 1.82-1.51(2H, m)。

実施例 6 (19)

- 5 N-ヒドロキシー [N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(1,2-ジフェニルエチル)-D-グルタミル] アミド

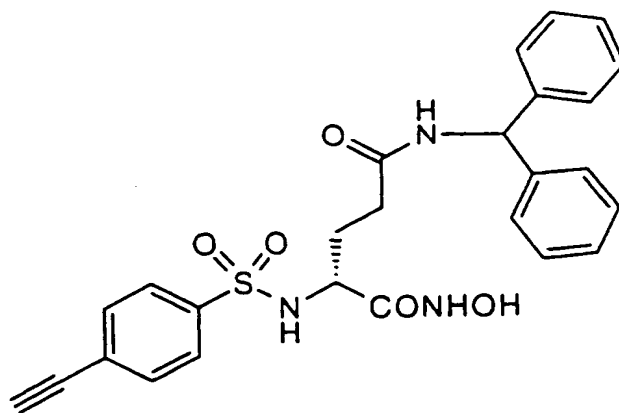


- 10 TLC: R_f 0.35 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5);
NMR(DMSO-d₆): δ 10.54(1H, br.s), 8.36(1H, br.d, J=8.4Hz), 8.18(1H, br.d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.30-7.15(10H, m), 4.97(1H, m), 4.46(1H, s), 3.53(1H, m), 2.90(2H, d, J=7.6Hz), 2.04-
15 1.81(2H, m), 1.69-1.38(2H, m)。

実施例 6 (20)

- N-ヒドロキシー [N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-(ジフェニルメチル)-D-グルタミル] アミド

20

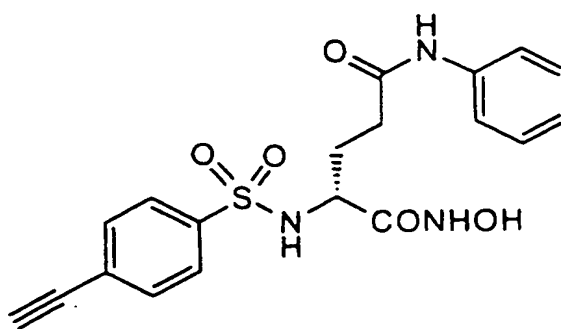


TLC: Rf 0.50 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5);

5 NMR (DMSO-d₆) : δ 10.60(1H, br.s), 8.79(1H, br.d, J=8.8Hz), 8.20(1H, br.d, J=8.8Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz), 7.35-7.22(10H, m), 6.07(1H, d, J=8.4Hz), 4.47(1H, s), 3.65-3.54(1H, m), 2.18-2.08(2H, m), 1.79-1.55 (2H, m)。

10 实施例 6 (21)

N-ヒドロキシ-[N-(4-エチニル)フェニルスルホニル-N'-フェニル-D-グルタミル]アミド



15

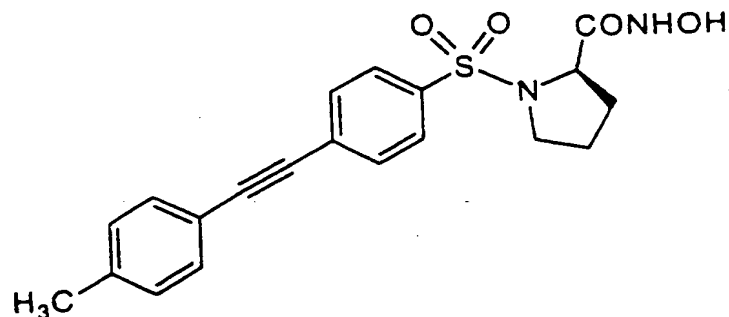
TLC: Rf 0.33 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:5);

NMR (DMSO- d_6) : δ 10.64 (1H, br.s), 9.88(1H, br.s), 8.84(1H, br.s), 7.76

(2H, d, J=8.2Hz), 7.61(2H, d, J=8.2Hz), 7.54(2H, d, J=7.4Hz), 7.27(2H, t, J=7.4Hz), 7.00(1H, t, J=7.4Hz), 4.45(1H, s), 3.70-3.59(1H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 1.91-1.62(2H, m)。

5 実施例 6 (22)

N-ヒドロキシー [N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-プロリル] アミド



10

TLC: R_f 0.24 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 100:10:1);

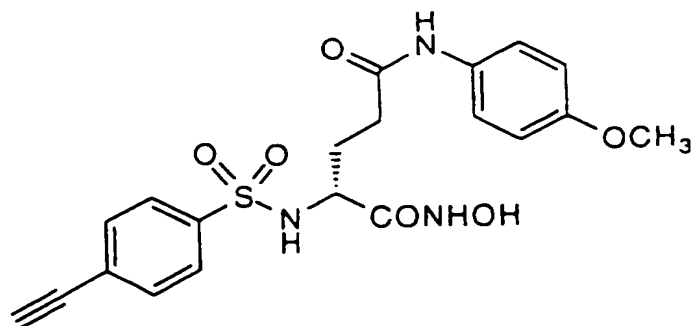
NMR(DMSO-d₆): δ 10.70(1H, br.s), 8.96(1H, br.s), 7.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.76(2H, d, J=8.6Hz), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, d, J=8.4Hz), 3.92(1H,

15 dd, J=4.8, 7.4Hz), 3.46-3.11(2H, m), 2.34(3H, s), 1.92-1.45(4H, m)。

実施例 6 (23)

N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N' - (4-メトキシフェニル) -D-グルタミル] アミド

20

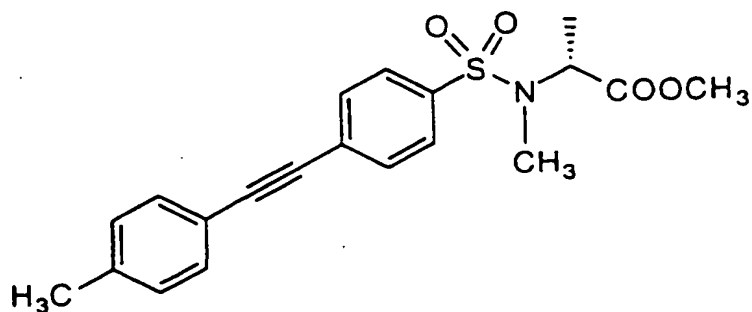


TLC: R_f 0.29 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 100:10:5);

- 5 NMR(DMSO-d₆): δ 10.63(1H, br.s), 9.72(1H, br.s), 9.02-8.64(1H, br.), 8.22(1H, d, J=8.8Hz), 7.76(2H, d, J=8.4Hz), 7.61(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=9.2Hz), 6.84(2H, d, J=9.2Hz), 3.92(1H, dd, J=4.8, 7.4Hz), 4.45(1H, s), 3.70(3H, s), 3.69-3.58(1H, m), 2.26-2.16(2H, m), 1.90-1.62(2H, m)。

10 実施例 7

N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニル
スルホニル]-D-アラニン・メチルエステル



15

- 実施例 1 (33) で製造した化合物 (3.0 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (1.07 ml) および炭酸カリウム (2.32 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。生成した結晶をヘキサンで洗浄し、次の物性値を有す
- 20

る本発明化合物 (2.89 g) を得た。

TLC : R_f 0.47 (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) ;

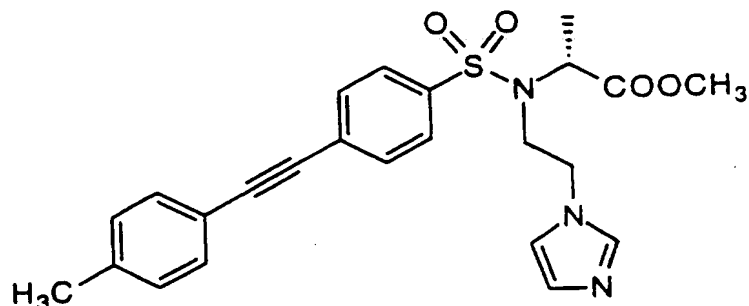
NMR(CDCl₃) : δ 7.78(2H, d, J=8.2Hz), 7.62(2H, d, J=8.2Hz), 7.44(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 4.78(1H, q, J=7.0Hz), 3.55(3H, s), 2.86(3H,

5 s), 2.38(3H, s), 1.37(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 8

N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン・メチルエステ

10 ル



実施例 1 (33) で製造した化合物 (500 mg) の THF (15 ml) 溶液に、1-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾール (313 mg) およびトリフェニルホスフィン (730 mg) を加えた。さらに混合物に、ジエチルアゾジカルボキシレート (1.1 ml ; 40% トルエン溶液) を 0℃ で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラム (酢酸エチル→酢酸エチル : メタノール = 19 : 1 → クロロホルム : 酢酸エチル = 1 : 1 → クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製し次の物性値を有する本発明化合物 (638 mg) を得た。

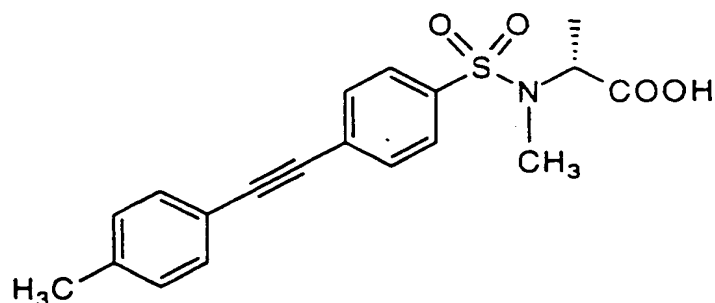
TLC : R_f 0.32 (クロロホルム : メタノール = 19 : 1) ;

NMR(CDCl₃) : δ 7.76(2H, d, J=8.8Hz), 7.63(2H, d, J=8.8Hz), 7.54(1H, s), 7.44(2H, d, J=8.4Hz), 7.18(2H, d, J=8.4Hz), 7.07(1H, s), 6.98(1H, s), 4.60

(1H, q, $J=7.4\text{Hz}$), 4.45-4.15(2H, m), 3.59(1H, ddd, $J=15.6, 7.4, 4.4\text{Hz}$), 3.46(3H, s), 3.37(1H, dd, $J=15.6, 8.0\text{Hz}$), 2.38(3H, s), 1.09(3H, d, $J=7.4\text{Hz}$)。

実施例 9

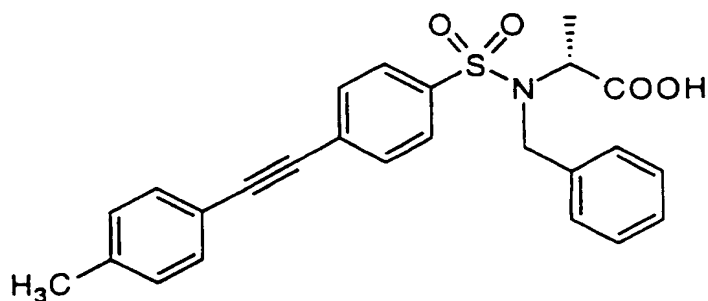
- 5 N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニル]スルホニル]-D-アラニン



- 10 実施例 7 で製造した化合物 (1.48 g) の THF (20 ml) 溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮し、次の物性値を有する本発明化合物 (1.39 g) を得た。
- 15 TLC: R_f 0.44 (クロロホルム: メタノール = 4 : 1) ;
 NMR(CDCl₃+CD₃OD): δ 7.80(2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.60(2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.45(2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.20(2H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.75(1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.85(3H, s), 2.35(3H, s), 1.35(3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$)。
- 20 実施例 9 (1) ~ 9 (15)
 相当するハロゲン化合物を用いて、実施例 7 → 実施例 9 と同様の操作を行なうか、あるいは相当するアルコール化合物を用いて、実施例 8 → 実施例 9 と同様の操作を行なって以下の化合物を得た。

実施例 9 (1)

N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェ
ニルスルホニル]-D-アラニン



5

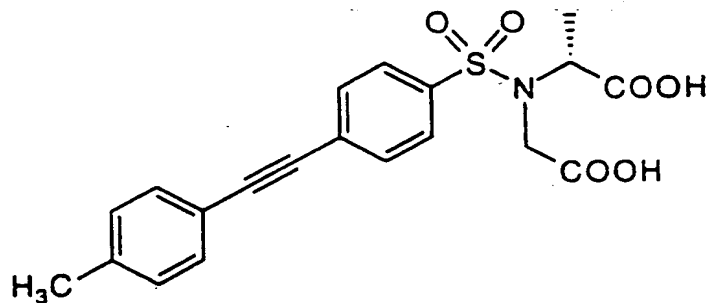
TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 12.79(1H, br.s), 7.83(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.40-7.16(7H, m), 4.65(1H, d, J=16.6Hz),

10 4.52(1H, q, J=7.2Hz), 4.36(1H, d, J=16.6Hz), 2.35(3H, s), 1.20(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例 9 (2)

N-カルボキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニ
15 ル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



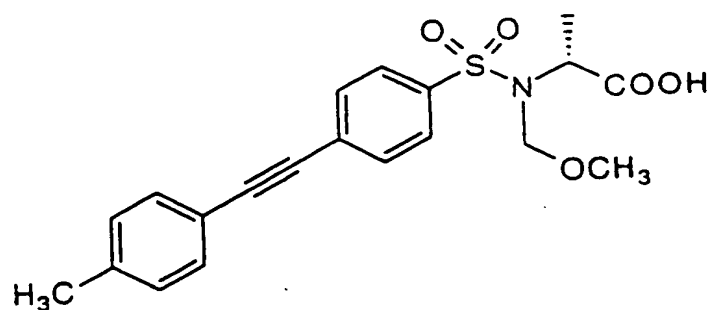
TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=16:4:
20 1:1);

NMR(DMSO- d_6): δ 12.76(2H, br.s), 7.87(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.70(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49(2H, d, $J=8.2$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.2$ Hz), 4.41(1H, d, $J=7.4$ Hz), 4.15(1H, d, $J=19.2$ Hz), 3.97(1H, d, $J=19.2$ Hz), 2.35(3H, s), 1.33(3H, d, $J=7.4$ Hz)。

5

実施例 9 (3)

N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



10

TLC: R_f 0.37 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

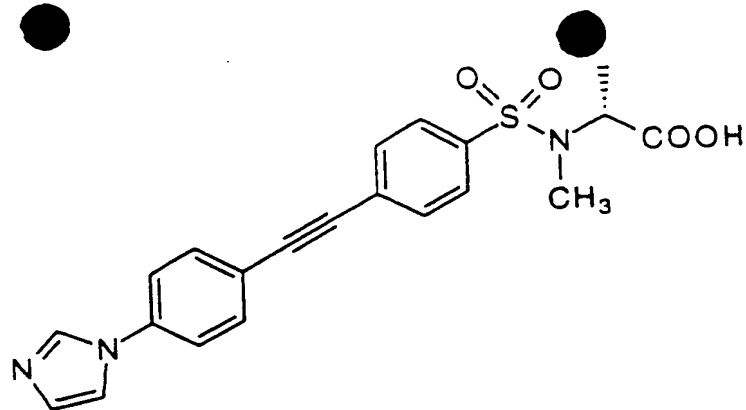
NMR(DMSO- d_6): δ 12.82(1H, s), 7.86(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.71(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.49(2H, d, $J=8.0$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.0$ Hz), 4.89(1H, d, $J=11.2$ Hz), 4.72(1H, d, $J=11.2$ Hz), 4.43(1H, q, $J=7.4$ Hz), 3.20(3H, s), 2.35(3H, s), 1.32(H, d, $J=7.4$ Hz)。

15

実施例 9 (4)

N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

20

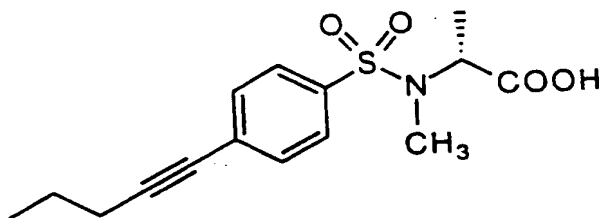


TLC: R_f 0.39 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)。

5

実施例 9 (5)

N-メチル-N-[4-(1-ペンチニル)フェニル]スルホニル-D-アラニン



10

TLC: R_f 0.49 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1) ;

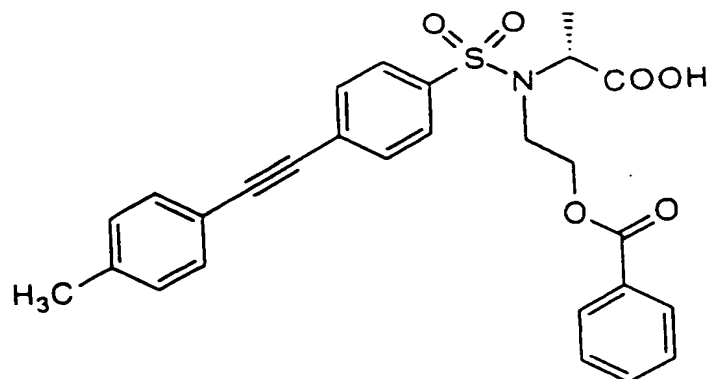
NMR(CDCl₃): δ 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.4Hz), 4.79(1H, q, J=7.4Hz), 2.85(3H, s), 2.42(2H, t, J=7.0Hz), 1.74-1.56(2H, m), 1.37(3H, d, J=7.4Hz), 1.06(3H, t, J=7.3Hz)。

15

実施例 9 (6)

N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニル]スルホニル-D-アラニン

20

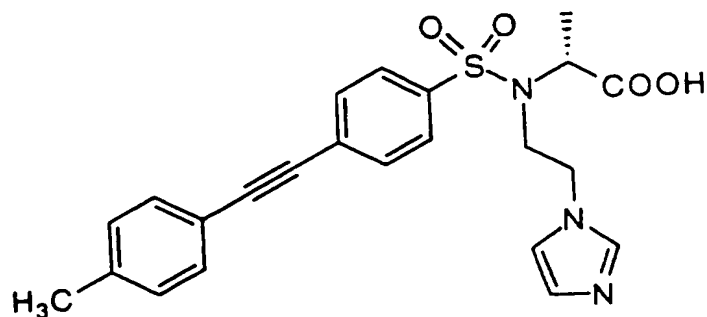


TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 8.10-7.90(2H, m), 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 7.60-7.48(3H, m), 7.46-7.32(4H, m), 7.15(2H, d, J=8.0Hz), 4.61(1H, q, J=7.4Hz), 4.51(2H, t, J=6.4Hz), 3.82-3.45(2H, m), 2.37(3H, s), 1.48(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例 9 (7)

N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

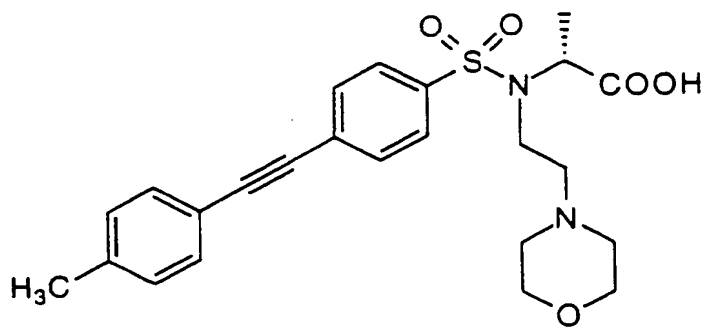


TLC: R_f 0.21 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:20:1)。

実施例 9 (8)

N-2-モルホリノエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エ

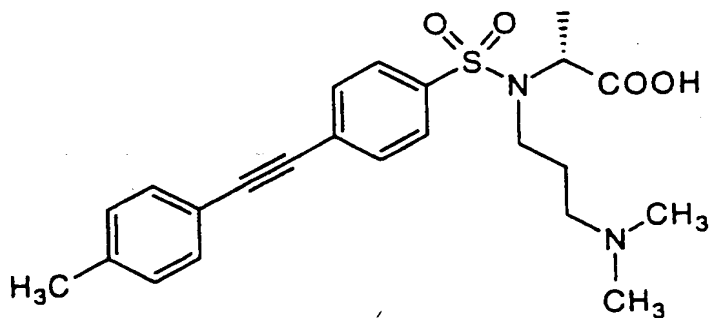
チニル] フェニルスルホニル] -D-アラニン



- 5 TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール:水=40:10:1);
 NMR (DMSO-d₆): δ 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.48
 (2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.39(1H, q, J=7.0Hz), 3.61(4H, t, J=
 4.4Hz), 3.50-3.20(2H, m), 2.90-2.40(6H, m), 2.36(3H, s), 1.22(3H, d, J=7.0Hz)。

10 実施例 9 (9)

N-3-ジメチルアミノプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニ
 ル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

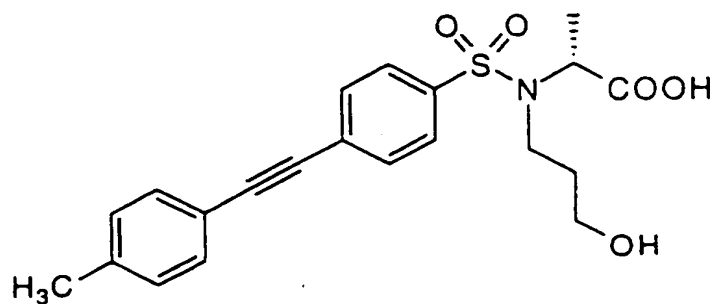


15

TLC: R_f 0.24 (クロロホルム:メタノール:酢酸=80:20:
 1)。

実施例 9 (10)

N-3-ヒドロキシプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

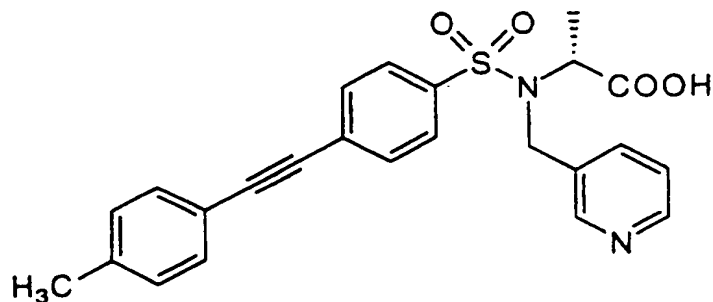


5

TLC: R_f 0.32 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1)。

10 実施例 9 (11)

N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン



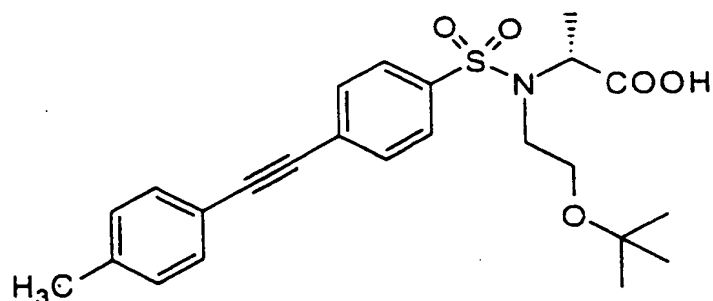
15

TLC: R_f 0.26 (クロロホルム:メタノール=9:1)。

実施例 9 (12)

N-2-t-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン

20

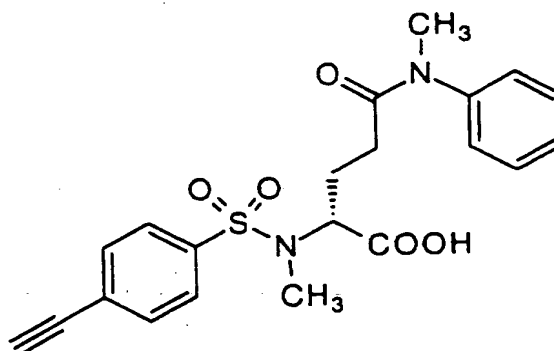


TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1);

NMR(CDCl₃): δ 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=8.0Hz), 7.18(2H, d, J=8.0Hz), 4.55(1H, q, J=7.4Hz), 3.94-3.77(1H, m), 3.62-3.18(3H, m), 2.38(3H, s), 1.36(3H, d, J=7.4Hz), 1.22(9H, s)。

実施例 9 (13)

N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-N'-メチル-
10 N'-フェニル-D-グルタミン

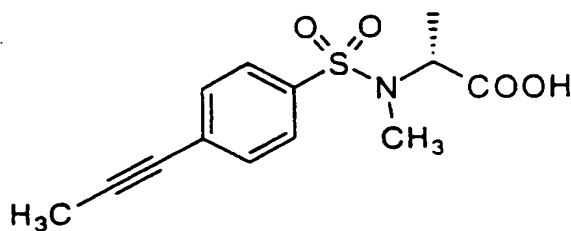


15 TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, d, J=8.4Hz), 7.52-7.32(3H, m), 7.32-7.22(2H, m), 4.49(1H, s), 4.40(1H, m), 3.15(3H, s), 2.61(3H, s), 2.20-1.85(3H, m), 1.85-1.60(1H, m)。

実施例 9 (14)

N-メチル-N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン



5

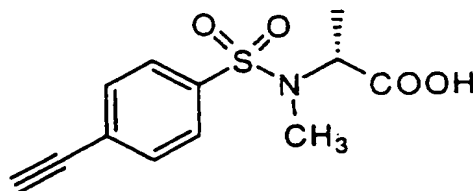
TLC: R_f 0.34 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1);

NMR(DMSO-d₆): δ 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.55(2H, d, J=8.4Hz), 4.54(1H, q, J=7.2Hz), 2.74(3H, s), 2.08(3H, s), 1.01(3H, d, J=7.2Hz)。

10

実施例 9 (15)

N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-D-アラニン



15

TLC: R_f 0.14 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:1:1);

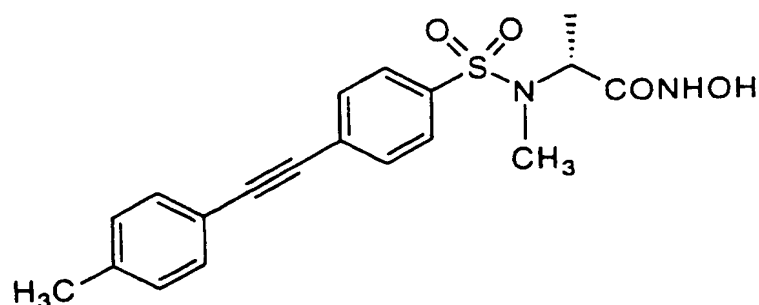
NMR(DMSO-d₆): δ 7.78(2H, d, J=8.4Hz), 7.66(2H, d, J=8.4Hz), 4.55(1H, q, J=7.2Hz), 4.49(1H, s), 2.75(3H, s), 1.18(3H, d, J=7.2Hz)。

20

実施例 10

N-ヒドロキシ-N-[N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)]

エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド



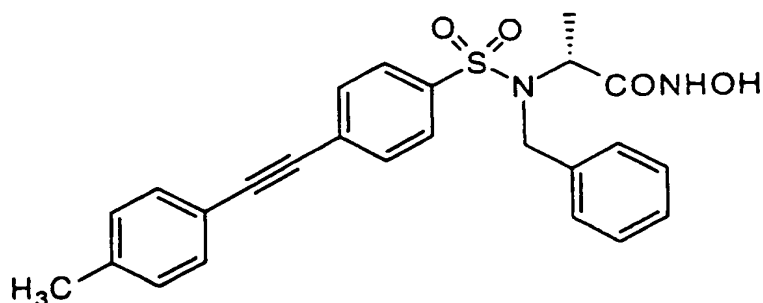
- 5 実施例 9 で製造した化合物 (1.70 g) のジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (882 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・1水和物 (684 mg) および N-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ) アミン (780 g) を加えて、室温で1時間攪拌した。反応混合物に
- 10 水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエーテル/ヘキサン混合溶液で洗浄し、N-(1-メトキシ-1-メチルエトキシ)-[N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N-メチル-D-アラニル] アミドを得た。これのメタノール (20 ml) 溶液
- 15 に、1 N塩酸 (0.1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合溶液を中和し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残留物をエーテルで洗浄し、次の物性値を有する本発明化合物 (836 mg) を得た。
- TLC: Rf 0.31 (クロロホルム:メタノール=19:1) ;
- 20 NMR (DMSO-d₆): δ 10.72(1H, s), 8.89(1H, s), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.38(1H, q, J=7.0Hz), 2.85(3H, s), 2.36(3H, s), 1.06(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (1) ~ 10 (15)

実施例 9 (1)、9 (3) ~ 9 (15) で製造した化合物を用いて、実施例 10 または実施例 6 と同様の操作を行なうか、あるいは実施例 9 (6) で製造した化合物を用いて実施例 10 と同様の操作を行なうが、ただしその途中で実施例 9 と同様の操作を挿入し、引き続いて実施例 10 と同様の操作を行なうことにより以下の化合物を得た。

実施例 10 (1)

N-ヒドロキシー [N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド

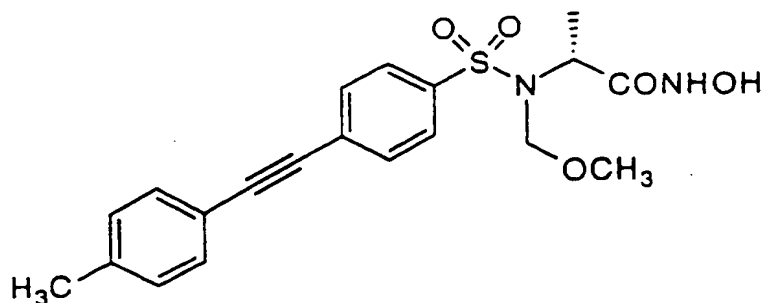


TLC: R_f 0.60 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

15 NMR(DMSO-d₆): δ 10.70(1H, s), 8.69(1H, s), 7.77(2H, d, J=8.4Hz), 7.65(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.42-7.16(7H, m), 4.80-4.58(2H, m), 4.46(1H, q, J=7.0Hz), 2.36(3H, s), 1.12(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (2)

20 N-ヒドロキシー [N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド



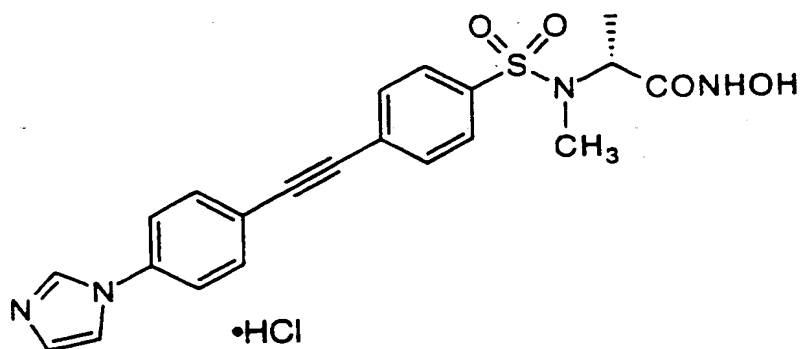
TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.60(1H, s), 9.20-8.60(1H, br), 7.85(2H, d, J=8.4Hz),

5 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 5.03(1H, d, J=11.4Hz), 4.87(1H, d, J=11.4Hz), 4.21(1H, q, J=7.4Hz), 3.21(3H, s), 2.35(3H, s), 1.23(3H, d, J=7.4Hz)。

10 実施例 10 (3)

N-ヒドロキシー [N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド・塩酸塩



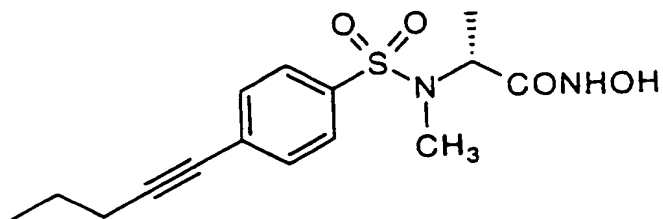
15

TLC : R_f 0.38 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (DMSO-d₆) : δ 10.78(1H, br.s), 9.83(1H, s), 8.41-8.37(1H, m), 8.02-7.70(10H, m), 4.40(1H, q, J=7.0Hz), 2.86(3H, s), 1.08(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (4)

N-ヒドロキシー [N-メチル-N-[4-(1-ペンチニル)フェニル
スルホニル]-D-アラニル] アミド



5

TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

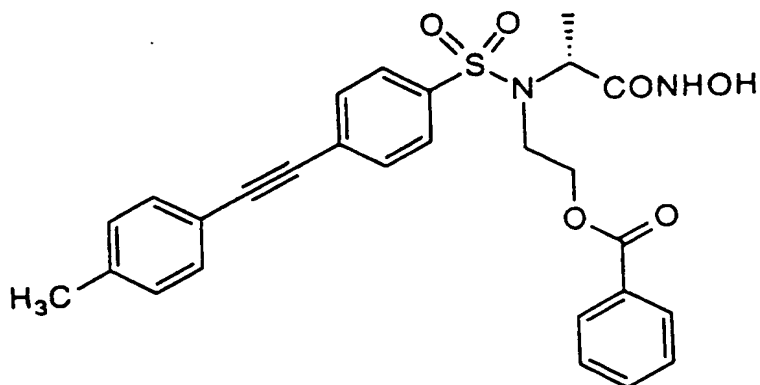
NMR(DMSO-d₆): δ 11.00-8.40(2H, br), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 7.57(2H, d, J=8.4Hz), 4.35(1H, q, J=7.0Hz), 2.82(3H, s), 2.45(2H, t, J=7.0Hz), 1.67-

10 1.50 (2H, m), 1.05-0.98(5H, m)。

実施例 10 (5)

N-ヒドロキシー [N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-[4-(2-(4-メチルフェニル)エチニル)フェニル
スルホニル]-D-アラニル] アミド

15 ラニル] アミド



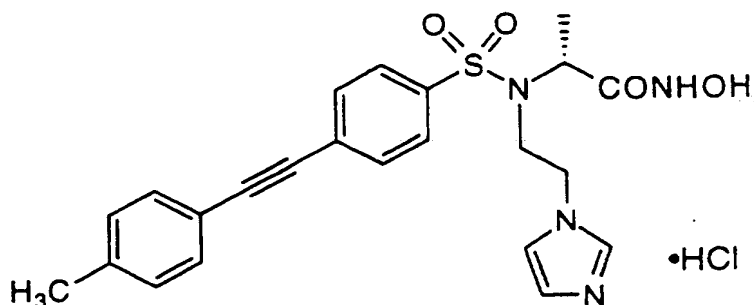
TLC: R_f 0.47 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

20 NMR(DMSO-d₆): 10.73(1H, s), 9.30-8.70(1H, br), 7.98(2H, d, J=7.4Hz),

7.86(2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80-7.60(3H, m), 7.58-7.40(4H, m), 7.26(2H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 4.58-4.28(3H, m), 4.00-3.80(1H, m), 3.74-3.54(1H, m), 2.36(3H, s), 1.24(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

5 実施例 10 (6)

N-ヒドロキシー [N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド・塩酸塩



10

TLC: R_f 0.54 (クロロホルム:メタノール=4:1);

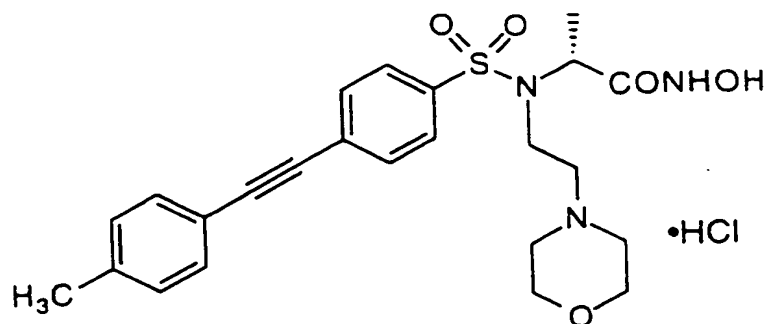
NMR (DMSO- d_6): δ 10.92(1H, s), 9.16(1H, s), 9.12-8.92(1H, br), 7.83(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.82-7.78(1H, m), 7.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.68-7.64(1H, m), 7.48(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 7.26(2H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 4.65-4.24(3H, m), 4.02-3.81(1H, m), 3.68-3.52(1H, m), 2.36(3H, s), 1.09(3H, d, $J=7.0\text{Hz}$).

15

実施例 10 (7)

N-ヒドロキシー [N-2-モルホリノエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド・塩酸塩

20

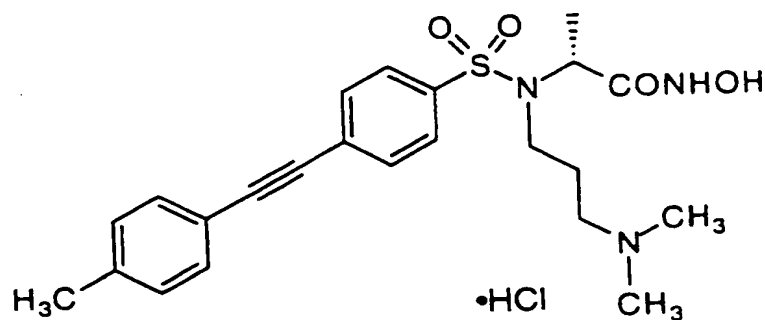


TLC: R_f 0.52 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 11.22-10.98(1H, br), 10.90(1H, s), 9.20-8.88(1H, br), 7.91(2H, d, J=8.4Hz), 7.75(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(2H, d, J=8.0Hz), 7.27(2H, d, J=8.0Hz), 4.39(1H, q, J=7.4Hz), 4.10-3.62(6H, m), 3.60-3.00(6H, m), 2.36(3H, s), 1.18(3H, d, J=7.4Hz)。

実施例 10 (8)

10 N-ヒドロキシー [N-3-ジメチルアミノプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド・塩酸塩



15

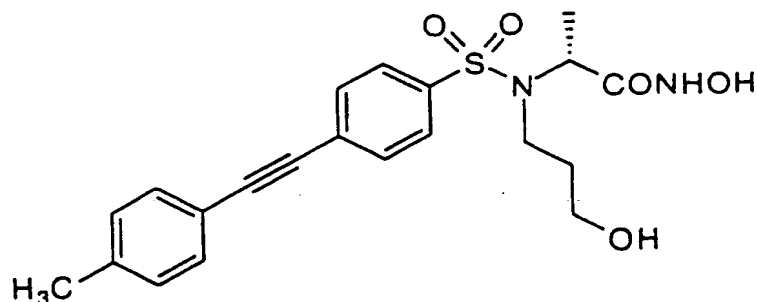
TLC: R_f 0.42 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=14:6:1:1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 10.77(1H, s), 10.25-10.02(1H, br.s), 8.93(1H, s), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H,

d, J=8.0Hz), 4.34(1H, q, J=7.0Hz), 3.60-3.20(2H, m), 3.09(2H, t, J=7.2Hz), 2.76(6H, s), 2.36(3H, s), 2.12-1.90(2H, m), 1.15(3H, d, J=7.0Hz)。

実施例 10 (9)

- 5 N-ヒドロキシー [N-3-ヒドロキシプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド



10

TLC: R_f 0.43 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

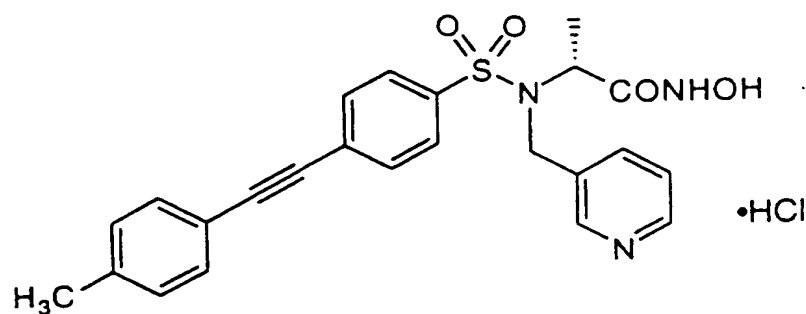
NMR (DMSO-d₆): δ 10.64(1H, s), 8.86(1H, s), 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 7.70(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.44(1H, t, J=5.0Hz), 4.35(1H, q, J=6.8Hz), 3.61-3.12(4H, m), 2.36(3H, s), 1.94-

- 15 1.56(2H, m), 1.19(3H, d, J=6.8Hz)。

実施例 10 (10)

N-ヒドロキシー [N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]アミド

- 20 ド・塩酸塩

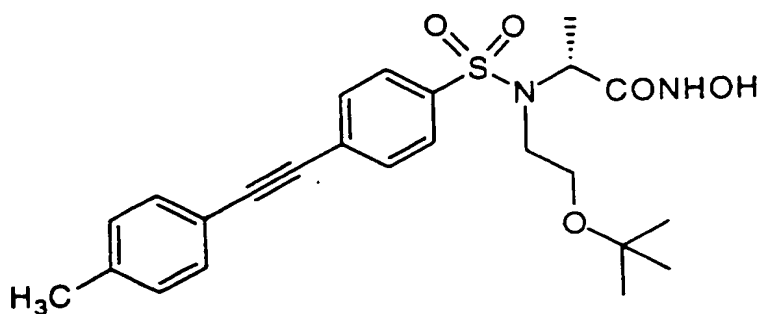


TLC: R_f 0.36 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 10.86(1H, s), 8.88(1H, s), 8.80(1H, d, J=5.6Hz),
 5 8.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.96(1H, dd, J=8.0, 5.6Hz), 7.87(2H, d, J=8.4Hz), 7.74
 (2H, d, J=8.4Hz), 7.50(2H, d, J=8.2Hz), 7.27(2H, d, J=8.2Hz), 4.88(1H, d,
 J=17.6Hz), 4.76(1H, d, J=17.6Hz), 4.51(1H, q, J=6.8Hz), 2.36(3H, s),
 1.13(3H, d, J=6.8Hz)。

10 実施例 10 (11)

N-ヒドロキシー [N-2-tert-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-
 -メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル]ア
 ミド



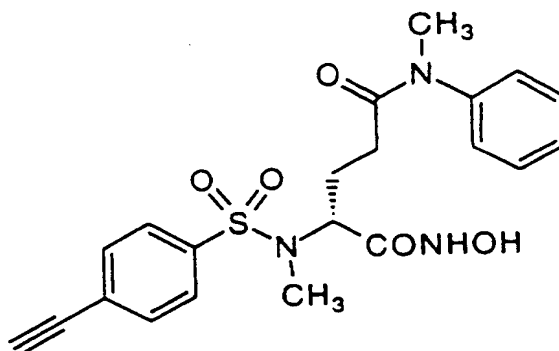
15

TLC: R_f 0.44 (クロロホルム:メタノール=19:1) ;

NMR (DMSO-d₆): δ 10.63(1H, s), 8.88(1H, s), 7.83(2H, d, J=8.4Hz),
 7.71(2H, d, J=8.4Hz), 7.48(2H, d, J=8.0Hz), 7.26(2H, d, J=8.0Hz), 4.32(1H,
 20 q, J=7.4Hz), 3.60-3.18(4H, m), 2.35(3H, s), 1.17(3H, d, J=7.4Hz), 1.12(9H, s)。

実施例 10 (12)

N-ヒドロキシー [N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-N'-メチル-N'-フェニル-D-グルタミル] アミド



5

TLC: R_f 0.46 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(DMSO-d₆): δ 10.71(1H, s), 8.85(1H, s), 7.74(2H, d, J=8.4Hz),

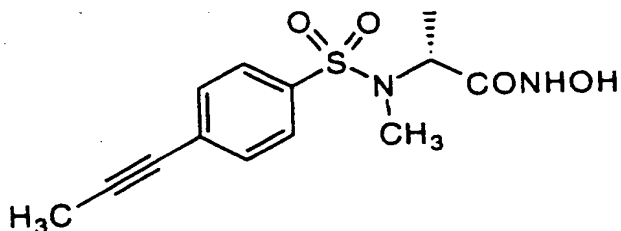
7.63(2H, d, J=8.4Hz), 7.55-7.34(3H, m), 3.34-7.22(2H, m), 4.49(1H, s), 4.15

10 (1H, m), 3.16(3H, s), 2.70(3H, s), 2.08-1.60(4H, m)。

実施例 10 (13)

N-ヒドロキシー [N-メチル-N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド

15



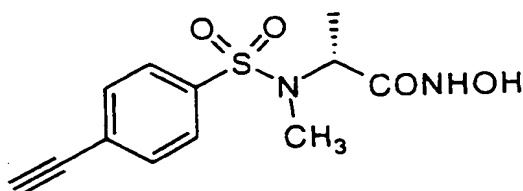
TLC: R_f 0.25 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

20 NMR(DMSO-d₆): δ 10.69(1H, br.s), 8.87(1H, br.s), 7.72(2H, d, J=8.4Hz),

7.57(2H, d, J=8.4Hz), 4.33(1H, q, J=7.2Hz), 2.81(3H, s), 2.08(3H, s), 1.02(3H, d, J=7.2Hz)。

実施例 10 (14)

- 5 N-ヒドロキシー [N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-D-アラニル] アミド



- 10 TLC: R_f 0.45 (クロロホルム:メタノール:酢酸=100:10:1) ;

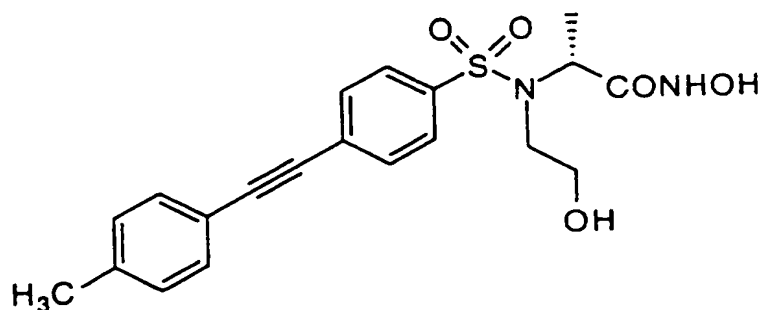
NMR(DMSO-d₆): δ 10.70(1H, br.s), 9.30-8.00(1H, br.), 7.77(2H, d, J=8.6Hz), 7.68(2H, d, J=8.6Hz), 4.51(1H, s), 4.34(1H, q, J=7.0Hz), 2.82(3H, s), 1.04(3H, d, J=7.0Hz)。

15

実施例 10 (15)

- N-ヒドロキシー [N-2-ヒドロキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド

20



TLC: R_f 0.35 (クロロホルム:メタノール=9:1) ;

NMR(CD₃OD) : δ 7.85(2H, d, J=8.4Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 7.43(2H, d, J=8.0Hz), 7.21(2H, d, J=8.0Hz), 4.44(1H, q, J=7.0Hz), 3.90-3.50(3H, m), 3.39-3.20(1H, m), 2.37(3H, s), 1.26(3H, d, J=7.0Hz)。

5 [製剤例]

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に50mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

10	・ N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ ル] - D - フェニルアラニン 5.0 g
	・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 0.2 g
	・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 0.1 g
	・ 微結晶セルロース 4.7 g

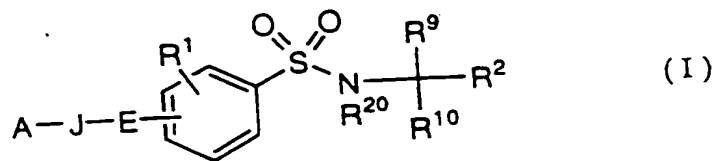
15 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、溶液を常法により滅菌し、5mlずつアンプルに充填し、常法により凍結乾燥し、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル100本を得た。

20	・ N - [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニ ル] - D - フェニルアラニン 2.0 g
	・ マンニトール 20 g
	・ 蒸留水 500 ml

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5

(式中、 R^1 は、水素原子、またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R^2 は $-\text{COOR}^3$ 基、または $-\text{CONHOR}^4$ 基を表わし、

R^3 は、

10 1) 水素原子、

2) C 1～8 アルキル基、

3) フェニル基、または

4) フェニル基、 $-\text{OCOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} はC 1～4 アルキル基を表わす。) および $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} はそれぞれ独立

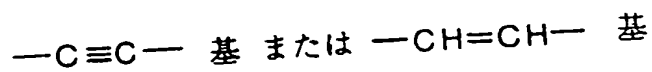
15 して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わす。) から選ばれる基で

置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

R^4 は水素原子、C 1～8 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で

置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、

Eは、



20

を表わし、

Aは、水素原子、C 1～8 アルキル基、炭素環、または複素環を表わし、

前記炭素環または複素環はC 1～15 アルキル基、C 1～15 アルコキシ

- 基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、グアニジノ基、アミジノ基、水
 酸基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、 NR^5R^6 基（基中、
 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、C 1～4 アルキル基また
 は $-\text{COOR}^7$ 基（基中、 R^7 はC 1～4 アルキル基またはベンジル基を
 5 表わす。）、 $-\text{COOR}^8$ 基（基中、 R^8 は水素原子、C 1
 ～4 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基で置換されたC 1～4 ア
 ルキル基を表わす。）、炭素環、複素環、並びに水酸基、C 1～4 アルコ
 キシ基、 NR^5R^6 基（基中、すべての記号は前記と同じ意味を表わ
 す。）、 $-\text{COOR}^8$ 基（基中、 R^8 基は前記と同じ意味を表わす。）、
 10 炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC 1～4 アルキル基から
 選ばれる1～3個の基で置換されていてもよく、
 J は、単結合、またはC 1～8 アルキレン基を表わし、
 R^9 及び R^{10} は、それぞれ独立して、
 (1) 水素原子、
 15 (2) C 1～8 アルキル基（C 1～8 のアルキル基中の1個の炭素原子は
 1個の硫黄原子に置き換わっていてもよい。）、
 (3) $-\text{COR}^{11}$ 基（基中、 R^{11} は水酸基、C 1～8 アルキル基、C 1
 ～8 アルコキシ基、フェノキシ基、フェニル基で置換されたC 1～4 アル
 コキシ基、または $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ 基（基中、 R^{18} および R^{19} はそれぞれ独立
 20 して、水素原子、C 1～4 アルキル基、フェニル基、またはフェニル基1
 または2個で置換されたC 1～4 アルキル基を表わし、前記フェニル基は
 C 1～4 アルキル基、C 1～4 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およ
 びトリフルオロメチル基から選択される1～3個の基で置換されていても
 よい。）を表わす。）、

- (4) 炭素環、
- (5) 複素環、
- (6) 下記 (i)~(viii) から選ばれる基で置換された C 1~8 アルキル基、
- (i) $-COR^{11}$ 基 (基中、 R^{11} は前記と同じ意味を表わす。)、
5. (ii) C 1~4 アルコキシ基、
- (iii) 水酸基、
- (iv) ベンジルオキシ基、
- (v) グアニジノ基、
- (vi) $-NR^{12}R^{13}$ 基 (基中、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、水
- 10 素原子、C 1~4 アルキルまたは $COOR^{14}$ 基 (基中、 R^{14} は C 1~4
- アルキル基またはベンジル基を表わす。) を表わす。)、
- (vii) 炭素環、
- (viii) 複素環
- (前記炭素環または複素環基は、それぞれ C 1~4 アルキル基、C 1~4
- 15 アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基およびトリフルオロメチル基から選
- 択される 1~3 個の基で置換されていてもよい。) を表わし、
- R^{20} 基は、水素原子、C 1~4 アルキル基、C 1~8 アルコキシカルボニ
- ル基、フェニル基で置換された C 1~4 アルコキシカルボニル基、あるい
- は水酸基、C 1~4 アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基
- 20 (基中、 R^{21} は水素原子、C 1~8 アルキル基またはベンジル基を表わ
- す。)、 $-NR^{22}R^{23}$ 基 (基中、 R^{22} および R^{23} は、それぞれ独立して、
- 水素原子または C 1~4 アルキル基を表わす。)、炭素環および複素環か
- ら選ばれる基で置換された C 1~8 アルキル基を表わすか、あるいは R^9
- 基および R^{20} 基は、それらが結合している炭素原子および窒素原子と一緒

になって、窒素原子を1個含有する5～7員の複素環を表わす。)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩。

2. R^2 が $-COOR^3$ 基(基中、 R^3 は請求の範囲第1項の記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。

3. R^2 が $-CONHOR^4$ 基(基中、 R^4 は請求の範囲第1項の記載と同じ意味を表わす。)である請求の範囲第1項記載の化合物。

10 4. Aが水素原子またはC1～8アルキル基である請求の範囲第1項記載の化合物。

5. Aが炭素環または複素環である請求の範囲第1項記載の化合物。

15 6. 化合物が、

(1)N-[4-(1-ペンチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(2)N-[4-[4-(1-ヘプテニル)]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(3)N-[4-[4-(1-ヘキシニル)]フェニルスルホニル]-D-

20 アラニン、

(4)N-[4-(1-オクチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(5)N-[4-(4-エチニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(6)N-[4-(1-プロピニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(7)N-[4-(1-ヘプチニル)フェニルスルホニル]-L-アラニン、

- (8) N - [4 - (1 - ベンチニル) フェニルスルホニル] - L - アラニン、
- (9) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - メチル - N' - ベンジル - D - グルタミン、
- (10) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - (3 - フェニルプロピル) - D - グルタミン、
- 5 (11) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - (2 - フェニルエチル) - D - グルタミン、
- (12) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - ベンジル - D - グルタミン、
- 10 (13) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - (1, 2 - ジフェニルエチル) - D - グルタミン、
- (14) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - ジフェニルメチル - D - グルタミン、
- (15) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - フェニル - D - グルタミン、
- 15 (16) N - (4 - エチニル) フェニルスルホニル - N' - (4 - メトキシフェニル) - D - グルタミン、
- (17) N - メチル - N - [4 - (1 - ベンチニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン、
- 20 (18) N - メチル - N - (4 - エチニルフェニルスルホニル) - N' - メチル - N' - フェニル - D - グルタミン、
- (19) N - メチル - N - [4 - (1 - プロビニル) フェニルスルホニル] - D - アラニン、

(20) N-メチル-N-(4-エチルフェニルスルホニル)-D-アラニン、

(21) N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニン、
それらのメチルエステル、t-ブチルエステルまたはそれらの非毒性塩で

5 ある請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 化合物が、

(1) N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-フェニルアラニン、

10 (2) N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(3) N-[4-(2-フェニルエチル)フェニルスルホニル]グリシン、

(4) N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-トリプトファン、

15 (5) N-[4-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]フェニルスルホニル]グリシン、

(6) N-[4-[2-(4-メトキシフェニル)エチル]フェニルスルホニル]グリシン、

(7) N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-バリン、
20

(8) N-[4-[2-(2-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

(9) N-[4-[2-(3-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

- (10)N-[4-[2-(2-ナフチル)エチニル]フェニルスルホニル]
-D-アラニン、
- (11)N-[4-[2-(4-イソブチルフェニル)エチニル]フェニルス
ルホニル]-D-トリプトファン、
- 5 (12)N-[4-[2-(1,1'-ビフェニル-4-イル)エチニル]フェ
ニルスルホニル]-D-トリプトファン、
- (13)N-[4-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチニル]フェニ
ルスルホニル]-D-トリプトファン、
- (14)N-[4-[2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)エチニル]フェ
10 ニルスルホニル]-D-アラニン、
- (15)N-[4-[2-(4-イミダゾリルフェニル)エチニル]フェニル
スルホニル]-D-トリプトファン、
- (16)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホ
ニル]-L-トリプトファン、
- 15 (17)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホ
ニル]-D-セリン、
- (18)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホ
ニル]-D-グルタミン酸、
- (19)N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホ
20 ニル]-D-リジン、
- (20)N-[4-(6-イミダゾリル-1-ヘキシニル)フェニルスルホニ
ル]-D-アラニン、
- (21)N-[4-(6-イミダゾリル-1-ヘキシニル)フェニルスルホニ
ル]-D-トリプトファン、

- (22) N- [4- [2- (4-ジメチルアミノメチルフェニル) エチニル]
フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、
- (23) N- [4- [2- (4-イミダゾリルフェニル) エチニル] フェニル
スルホニル] -N'-メチル-N'- (2-フェニルエチル) -D-グル
5 タミン、
- (24) N- [4- [2- [4- (1-イミダゾリルメチル) フェニル] エチ
ニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、
- (25) N- [4- [5- (1-イミダゾリル) -1-ペンチニル] フェニル
スルホニル] -D-トリプトファン、
- 10 (26) N- [4- [2- [4- (2-ジメチルアミノエチル) フェニル] エ
チニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、
- (27) N- [4- [2- [4- [2- (1-イミダゾリル) エチル] フェニ
ル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、
- (28) N- [4- [2- [4- (2-カルボキシエチル) フェニル] エチニ
15 ル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、
- (29) N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ
ニル] -L-アラニン、
- (30) N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ
ニル] -N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミン、
- 20 (31) N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ
ニル] -N'-メチル-N'- (2-フェニルエチル) -D-グルタミン、
- (32) N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホ
ニル] -L-プロリン、

- (33) N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (34) N-ベンジル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- 5 (35) N-カルボキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (36) N-メトキシメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (37) N-メチル-N-[4-[2-[4-(1-イミダゾリル)フェニル]エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- 10 (38) N-(2-ベンゾイルオキシエチル)-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (39) N-2-(1-イミダゾリル)エチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- 15 (40) N-2-モルホリノエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (41) N-3-ジメチルアミノプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (42) N-3-ヒドロキシプロピル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- 20 (43) N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、
- (44) N-2-t-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニン、

- (45) N- [4 - (2 - フェニルエテニル) フェニルスルホニル] グリシン、
(46) N- [4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エテニル] フェニルスルホニル] -D-アラニン、
(47) N- [4 - [2 - (4 - イソプロピルフェニル) エテニル] フェニルスルホニル] -D-トリプトファン、
5 それらのメチルエステル、 t-ブチルエステルまたはそれらの非毒性塩である請求の範囲第 1 項記載の化合物。

8. 化合物が、

- 10 (1) N-ヒドロキシー [N- [4 - (1 - ペンチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
(2) N-ヒドロキシー [N- [(4 - エチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
(3) N-ヒドロキシー [N- [4 - (1 - オクチニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
15 (4) N-ヒドロキシー [N- [4 - [4 - (1 - ヘキシニル)] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
(5) N-ヒドロキシー [N- [4 - [4 - (1 - ヘプチニル)] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
20 (6) N-ヒドロキシー [N- [4 - (1 - プロピニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
(7) N-ヒドロキシー [N- [4 - (1 - ヘプチニル) フェニルスルホニル] -L-アラニル] アミド、

- (8) N-ヒドロキシー [N- [4- (1-ペンチニル) フェニルスルホニル] -L-アラニル] アミド、
- (9) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミニル] アミド、
- 5 (10) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'- (3-フェニルプロピル) -D-グルタミニル] アミド、
- (11) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'- (2-フェニルエチル) -D-グルタミニル] アミド、
- (12) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'-
- 10 -ベンジル-D-グルタミニル] アミド、
- (13) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'- (1, 2-ジフェニルエチル) -D-グルタミニル] アミド、
- (14) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'- (ジフェニルメチル) -D-グルタミニル] アミド、
- 15 (15) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'- フェニル-D-グルタミニル] アミド、
- (16) N-ヒドロキシー [N- (4-エチニル) フェニルスルホニル-N'- (4-メトキシフェニル) -D-グルタミニル] アミド、
- (17) N-ヒドロキシー [N-メチル-N- [4- (1-ペンチニル) フェ
- 20 ニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- (18) N-ヒドロキシー [N-メチル-N- (4-エチニルフェニルスルホニル) -N'-メチル-N'-フェニル-D-グルタミニル] アミド、
- (19) N-ヒドロキシー [N-メチル-N- [4- (1-プロビニル) フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、

(20) N-ヒドロキシー [N-メチル-N-(4-エチニルフェニルスルホニル)-D-アラニル] アミド、

(21) N-ヒドロキシー [N-[4-(1-ヘキセニル)フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、

5 またはそれらの非毒性塩である請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 化合物が、

(1) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-トリプトフィル] アミド、

10 (2) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、

(3) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-(2-フェニルエチル)-D-グルタミンニル] アミド、

15 (4) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-L-アラニル] アミド、

(5) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-N'-メチル-N'-ベンジル-D-グルタミンニル] アミド、

20 (6) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-プロリル] アミド、

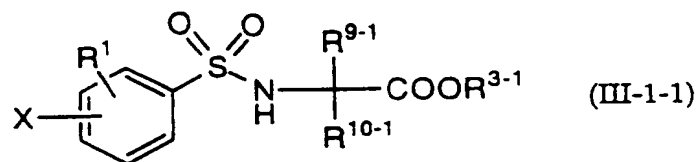
(7) N-ヒドロキシー [N-メチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチニル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、

- (8) N-ヒドロキシ- [N-ベンジル-N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- (9) N-ヒドロキシ- [N-メトキシメチル-N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- 5 (10) N-ヒドロキシ- [N-メチル-N- [4- [2- [4- (1-イミダゾリル) フェニル] エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- (11) N-ヒドロキシ- [N- (2-ベンゾイルオキシエチル) -N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-
- 10 アラニル] アミド、
- (12) N-ヒドロキシ- [N-2- (1-イミダゾリル) エチル-N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- (13) N-ヒドロキシ- [N-2-モルホリノエチル-N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- 15 (14) N-ヒドロキシ- [N-3-ジメチルアミノプロピル-N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、
- 20 (15) N-ヒドロキシ- [N-3-ヒドロキシプロピル-N- [4- [2- (4-メチルフェニル) エチニル] フェニルスルホニル] -D-アラニル] アミド、

- (16) N-ヒドロキシー [N-3-ピリジルメチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、
- (17) N-ヒドロキシー [N-2-tert-ブトキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、
- (18) N-ヒドロキシー [N-2-ヒドロキシエチル-N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、
- 10 (19) N-ヒドロキシー [N-[4-[2-(4-メチルフェニル)エチル]フェニルスルホニル]-D-アラニル] アミド、
- またはそれらの非毒性塩である請求の範囲第1項記載の化合物。

10. 一般式 (III-1-1)

15

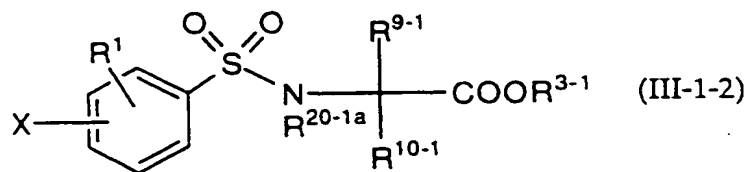


- (式中、 R^{3-1} 基は、C1~8アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、 $-\text{OCOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。) もしくは $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。) で置換されたC1~4アルキル基を表わし、 R^{9-1} および R^{10-1} 基は、それぞれ R^9 または R^{10} 基と同じ意味を表わすが、 R^9 および R^{10} 基中、 $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含む基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの
- 20

基を含有する基を表わし、

Xは、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式(III-1-2)

5



(式中、 R^{20-1a} 基は、C1～4アルキル基、C1～8アルコキシカルボニル基、フェニル基で置換されたC1～4アルコキシカルボニル基、あるいは水酸基、C1～4アルコキシ基、ベンゾイルオキシ基、 $-COOR^{21}$ 基、 $-NR^{22}R^{23}$ 基、炭素環および複素環から選ばれる基で置換されたC1～8アルキル基を表わす。ただし、 $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含有する基の場合は、それぞれ保護された基を含有する基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項または前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式(IV-1)

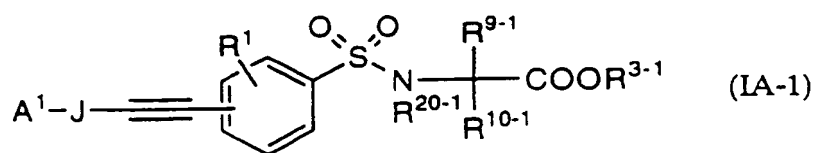
15



(式中、 A^1 はAと同じ意味を表わすが、A中の炭素環または複素環の置換基中、 $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基はそれぞれ保護された基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示されるアセチレン誘導体、またはシリル基で保護されたアセチレンとを反応させるか、または一般式(III-1-1)で示される化合物と一般式(IV-1)で示される化合物、またはシリル基で保護されたアセチレンとを反応させた後、 R^{20-1a} 基を導入することを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体のうち、

25

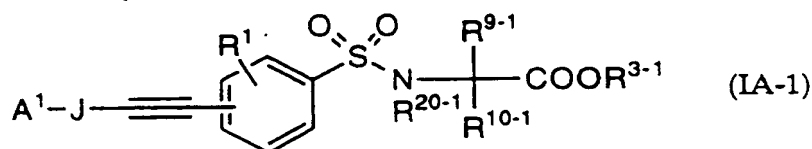
一般式 (IA-1)



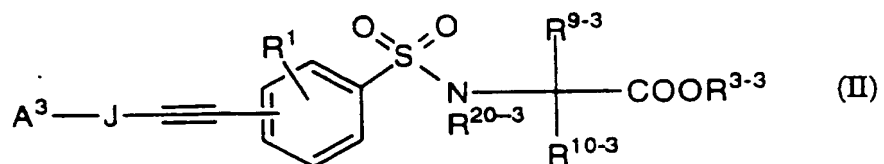
- 5 (式中、 R^{20-1} 基は R^{20} 基と同じ意味を表わすが、 R^{20} 基中、 $-\text{COOH}$ 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含む基はそれぞれ保護された基または保護されたそれらの基を含む基を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項または前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

10

11. 一般式 (IA-1)



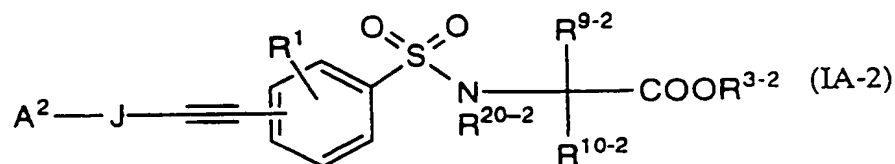
- 15 (式中、すべての記号は請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、アルカリ加水分解または酸条件下における脱保護反応に付すか、あるいは一般式 (II)



20

(式中、 R^{3-3} は、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基、フェニル基、またはフェニル基、 $-\text{OCOR}^{15}$ 基 (基中、 R^{15} は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)もしくは $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 基 (基中、 R^{16} および R^{17} は請求の範

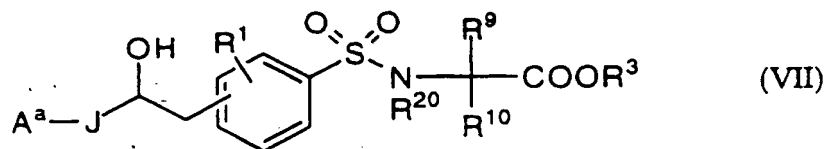
- 5 図第 1 項と同じ意味を表わす。) で置換された C 1 ~ 4 アルキル基、または塩基分解で除去される基を表わし、 A^3 は A と同じ意味を表わすが、A 中の炭素環または複素環の置換基である $-COOR^8$ 基は、 $-COOR^{8-3}$ 基 (R^{8-3} 基は、C 1 ~ 4 アルキル基、フェニル基、フェニル基で置換
- 10 された C 1 ~ 4 アルキル基、または塩基分解で除去される基を表わす。) を表わし、水酸基またはアミノ基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護された水酸基またはアミノ基を表わし、 R^{9-3} および R^{10-3} 基は R^9 および R^{10} 基と同じ意味を表わすが、 R^9 および R^{10} 基が表わす $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基またはそれらを含む基は、それぞれ塩基分解で
- 15 除去される基で保護された $-COOH$ 基、水酸基、アミノ基または保護されたそれらの基を含む基を表わし、 R^{20-3} 基は R^{20} 基と同じ意味を表わすが、 R^{20} 基が表わす $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含む基はそれぞれ塩基分解で除去される基で保護された $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基を含む基を表わし、その他の記号は請求の範囲第
- 20 1 項と同じ意味を表わす。) で示される化合物を塩基分解反応に付すことを特徴とする請求の範囲第 1 項記載の一般式 (I) で示されるフェニルスルホンアミド誘導体のうち、一般式 (IA-2)



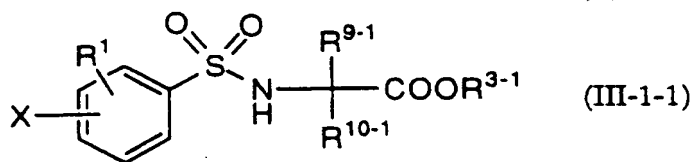
20

- (式中、 A^2 、 R^{9-2} 、 R^{10-2} 、 R^{20-2} および R^{3-2} 基はそれぞれ A、 R^9 、 R^{10} 、 R^{20} および R^3 基と同じ意味を表わすが、それらのうち少なくとも 1 個の基が $-COOH$ 基、水酸基またはアミノ基またはそれらを含む基を表わし、その他の記号は請求の範囲第 1 項と同じ意味を表わ
- 25 す。) で示される化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

12. 一般式 (VII)

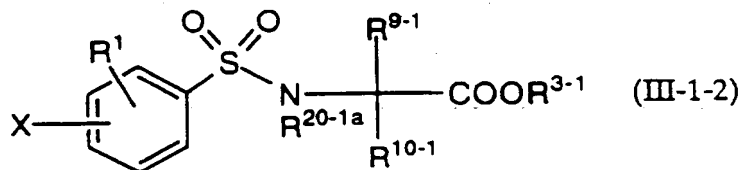


- 5 (式中、 A^a は炭素環または複素環を表わし、その他の記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物を脱水反応に付し、必要であれば引き続き脱保護反応に付すか、
一般式 (III-1-1)



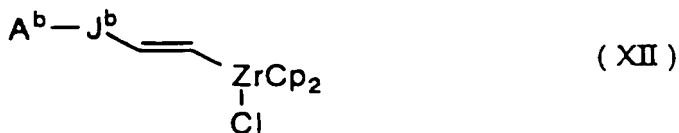
10

- (式中、すべての記号は、請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。)で示される化合物、または一般式 (III-1-2)



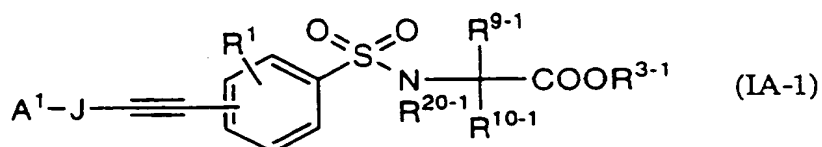
15

- (式中、すべての記号は、請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。)で示される化合物と、一般式 (XII)

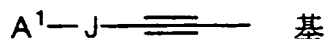


20

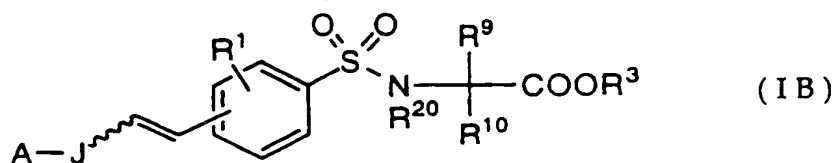
- (式中、 A^b-J^b は、 J^b が単結合またはC 1～8アルキレン基のとき、 A^b はC 1～8アルキル基を表わし、 J^b がC 1～8アルキレン基のとき、 A は水素原子を表わし、 Cp_2 はビス(シクロペンタジエニル)基を表わす。)で示されるビニルジルコニウム化合物とを反応させ、必要であれば引き続き脱保護反応に付すか、あるいは一般式(IA-1)



- 10 (式中、すべての記号は請求の範囲第1項または請求の範囲第10項と同じ意味を表わす。)で示される化合物中、



- 15 がシリル基で保護されたエチニル基である化合物を還元反応に付し、引き続き脱保護反応に付すことを特徴とする請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体のうち、一般式(IB)



20

- (式中、すべての記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはそれらの非毒製塩の製造方法。

(式中、すべての記号は請求の範囲第1項と同じ意味を表わす。)で示される化合物またはそれらの非毒性塩の製造方法。

14. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する医薬組成物。

15. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤。

16. 請求の範囲第1項記載の一般式(I)で示されるフェニルスルホンアミド誘導体、またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する、リュウマチ、骨関節炎、病的骨吸収、骨粗鬆症、歯周病、間質性腎炎、動脈硬化、肺気腫、肝硬変、角膜損傷、ガン細胞の転移浸潤や増殖の疾患、自己免疫疾患(クローン病、シュグレン病)、白血球系の細胞の血管遊出や浸潤による疾患、血管新生等の予防および/または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP97/01735

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	fluorescence study", Biomaterials, (1988) Vol. 9, No. 5, P. 405-412	
X	N. DEBAILLOU et al., "Adsorption of human albumin and fibrinogen onto heparin-like materials", Colloids and Surfaces, (1985) Vol. 16, No. 3-4, P. 271-288	1, 2, 4
A	JP, 6-256293, A (CIBA-Geigy AG.), September 13, 1994 (13. 09. 94) & CA, 2112779, A & US, 5455258, A & US, 5552419, A & US, 5506242, A & EP, 606046, A2	1 - 16

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/415, A61K31/40, A61K31/195, A61K31/18, A61K31/215,
A61K31/44, A61K31/535

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

A61K31/415, A61K31/40, A61K31/195, A61K31/18, A61K31/215,
A61K31/44, A61K31/535